

**NEUE METHODEN DER DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER MYOKARDISCHÄMIE AM BEISPIEL EINES
NEUENTWICKELTEN ECHTZEIT - HOLTER - EKGs
UND DER EINMAL TÄGLICHEN VERABREICHUNG
VON 120 mg ISOSORBIDDINITRAT IN
RETARDIERTER FORM**

FRANZ SPIEGELSBERGER

1987

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554801_0054

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
Vorstand : Prof. Dr. E. Buchborn

Neue Methoden der Diagnostik und Therapie der Myokardischämie
am Beispiel eines neuentwickelten Echtzeit-Holter-EKGs
und der einmal täglichen Verabreichung von 120 mg Isosorbiddinitrat
in retardierter Form.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Spiegelsberger

aus
Traunstein

1987

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Theisen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. S. Silber

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.1988

Inhaltsübersicht

Teil A:

Das neue Langzeit-EKG in der Ischämiediagnostik

	Seite
Geschichtlicher Überblick	1
A Patienten	2
B Untersuchungsmaterial	2
1. Technische Daten	2
1.1. Recorderdaten	3
1.2. Wiedergabesystem	4
1.3. Drucker	4
2. Standard-Referenz-EKG	4
C Methode	5
1. Ruhekorrelation	5
1.1. Durchführung	5
1.1.1. Langzeit-EKG	5
1.1.2. Standard-Referenz-EKG	7
1.1.3. Versuchsdurchführung	7
1.2. Auswertung	8
1.2.1. Standard-EKG	8
1.2.2. Langzeit-EKG	8
1.2.3. Der Computerausdruck	10

2.	Belastungskorrelation	15
2.1.	Durchführung	15
2.1.1.	Anlegen der Ableitungen	15
2.1.2.	Versuchsablauf	15
2.2.	Auswertung	17
2.2.1.	Standard-EKG	17
2.2.2.	Langzeit-EKG	17

D Ergebnisse 19

1.	Ruhekorrelation	19
1.1.	Definition der ST-Strecke	19
1.2.	Statistische Ergebnisse der Meßgenauigkeit	19
1.3.	Korrelationswerte und Mittelwerte	20
2.	Belastungskorrelation	22
3.	Korrelation verschiedener Ableitungen zueinander	24
3.1.	Definition	24
3.2.	Korrelationswerte	24
3.2.1.	Vergleich horizontaler mit vertikaler Ableitung	26
3.2.2.	Vergleich vertikaler mit vertikaler Ableitung	28
3.2.3.	Vergleich horizontaler mit horizontaler Ableitung	28
3.3.	Parameter der Meßgenauigkeit	28

Teil B:

Die Therapie der KHE mit einmal täglich 120 mg ISDN retard

Geschichtlicher Überblick	30
A Patienten und Methode	31
B Art und Anlage der Studie	32
C Durchführung	33
1. Ergometrie	33
1.1. Ergometrieprotokoll	33
1.2. Prüfparameter	35
2. EKG-Aufzeichnung	35
3. Blutplasmaspiegel	35
4. Auswertung	36
5. Statistik	36
6. Abbruchkriterien	36
7. Patientenaufklärung	36

D Ergebnisse	37
1. ST-Strecken-Werte	37
2. Herzfrequenz	37
2.1. Ruhe	37
2.2. Belastung	39
3. Blutdruck	39
3.1. Systolisch	39
3.1.1. Ruhe	39
3.1.2. Belastung	40
3.2. Diastolisch	40
3.2.1. Ruhe	40
3.2.2. Belastung	42
4. Druck-Frequenz-Produkt	42
4.1. In Ruhe	42
4.2. Unter Belastung	44
5. Angina Pectoris	44
5.1. Unter Placebo	44
5.2. Unter Verum	44
6. Arbeitskapazität	46
6.1. Gesamtarbeitskapazität	46
6.2. Arbeitskapazität bis Auftreten erste AP	48
7. Vergleich ISMO 20 mg mit ISDN 120 mg retard	49
7.1. Ruhe: Herzfrequenz und Blutdruck	49
7.2. Belastung: Herzfrequenz, Blutdruck und ST-Senkung	49

Diskussion

Teil A: Langzeit-EKG	53
1. Die stumme Myokardischämie	53
2. Die Rolle der AP in der Ischämiediagnostik	54
3. Rolle des Langzeit-EKG in der Ischämiediagnostik	58
3.1. Kann das LZE die ST-Strecke richtig erkennen ?	61
3.2. Störungen der EKG-Aufzeichnung durch Artefakte	64
3.3. Soll das LZE das Belastungs-EKG ersetzen ?	65
3.4. Kann mit LZE invasive Diagnostik vermieden werden ?	66
4. Wirtschaftliche Aspekte der Ischämiediagnostik mit dem Langzeit-EKG.	67
4.1. Rechtfertigt die SMI den diagnostischen Aufwand ?	67
4.2. Ist die Anschaffung eines neuartigen LZE rentabel ?	69
Zusammenfassung	71

Teil B: Nitrattherapie

1.	<i>Geschichte der Nitrate</i>	72
2.	<i>Pharmakologie des ISDN</i>	73
3.	<i>Pharmakokinetik</i>	73
3.1.	<i>Nitratpharmakokinetik allgemein</i>	73
3.2.	<i>Pharmakokinetik von ISDN</i>	75
3.3.	<i>Begriffsbestimmungen</i>	76
4.	<i>Klinische Wirkung der Nitrate</i>	77
5.	<i>Das Phänomen der Toleranzentstehung</i>	80
5.1.	<i>Begriffserläuterung</i>	80
5.2.	<i>Toleranzentwicklung bzgl. Blutdruck, Herzfrequenz, Kopfschmerz</i>	81
5.3.	<i>Ursachen der Entstehung</i>	82
5.4.	<i>Einfluß der Dosishöhe</i>	84
5.5.	<i>Einfluß des Dosierungsintervalls</i>	86
5.6.	<i>Wirkungsdauer von Nitraten</i>	88
5.7.	<i>Einfluß der Plasmaspiegel</i>	92
6.	<i>Interindividuelle Unterschiede der Nitratantwort</i>	100
7.	<i>Kritische Betrachtung der Untersuchungsparameter</i>	102
8.	<i>Kombinationstherapie</i>	104
	Zusammenfassung	107

Anhang

Literaturverzeichnis

109

Lebenslauf

129



Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite
1 . 2 .	6
3 . 4 . 5 .	9
6 . 7 . 8 .	12
9 . 10. 11.	14
12. 13. 14.	16
15. 16.	18
17. 18.	21
19. 20.	23
21. 22.	25
23. 24.	27
25. 26.	34
27. 28.	38
29. 30.	41
31. 32.	43
33.	45
34. 35.	47
36. 37.	50
38. 39.	52
40. 41.	57
42. 43.	74
44. 45.	79
46. 47.	83
48. 49.	85
50. 51. 52.	87
53. 54.	89
55. 56. 57.	91
58. 59.	93
60. 61.	94
62. 63.	97

64. 65.	99
66. 67.	101
68.	103
69. 70.	105
71. 72.	106

Teil A

Das neuentwickelte Langzeit-EKG in der Ischämiediagnostik

Geschichtlicher Überblick

Vor mehr als 40 Jahren befaßte sich Norman Holter mit der Untersuchung elektrischer Aktivitäten an Tieren, während diese ihrem normalen taglichen Leben nachgingen. Diese ersten Experimente führten zu dem Konzept der Fernübertragung biologischer Signale (Biotelemetrie). Anfangs wurden EKG und EEG in Form von Radiosignalen zu stationären oder tragbaren Aufnahmegeräten überspielt. Im Laufe der Zeit führte die Entwicklung zur direkten Aufnahme des EKG auf ein tragbares Magnetband. Diese Technologie der Aufzeichnung und Analyse wurde weithin als " Holter-Technik " bekannt und wurde zuerst von der Firma " AVIONICS " auf den Markt gebracht (86). Seitdem wurden eine Reihe technischer Verbesserungen erzielt, wie z.B. Aufzeichnungsdauer bis zu 48 Stunden, Aufnahme mehrerer Ableitungen über 2 Kanäle zusammen mit anderen Kanälen als Zeitspur für exakten Zeittakt und Ereignisspur, auf der symptomatische Perioden durch den Patienten markiert werden können, Verbesserungen der Analyse von QRS-Komplexen und der ST-Strecke, sowie der Einführung der EKG-Wiedergabe in miniaturisierter Form. Neuere technische Entwicklungen sind die transtelefonische EKG-übertragung (123), intermittierend aufzeichnende Geräte, patientenaktiviert oder nur symptomaktiviert, direkt fortlaufende Analyse der eingehenden EKG-Signale und Speicherung der Ergebnisse in digitalisierter Form (Echtzeitanalyse). Obzwar das Langzeit-EKG (LZE) als diagnostische Technik in der Arrhythmiediagnostik anerkanntermaßen Eingang gefunden hat, herrscht über seine Wertigkeit in der Ischämiediagnostik aufgrund gehobener technischer Anforderungen Uneinigkeit. Schwerpunkt der Kritik waren vor allem technische und apparative Unzulänglichkeiten der EKG-Aufzeichnung und Auswertung. Vor allem amplitudenmodulierte Systeme waren Gegenstand häufiger Kritik. Einen erheblichen technischen Fortschritt stellte die Einführung frequenzmodulierter Systeme dar (96).

Die Anwendung dieser Systeme ist allerdings zeitaufwendig, da jeder einzelne EKG-Komplex sorgfältig analysiert werden muß. Dieser Prozeß konnte zwar durch aufwendige Computersysteme beschleunigt und verbessert werden, der Anschaffungspreis wurde dadurch aber ziemlich hoch, sodaß eine größere allgemeine Verbreitung fraglich erscheint. Aus diesem Grund scheinen neuartige Holter-Systeme mit Computer-Echtzeit-Analyse eine vielversprechende Lösung darzustellen. Da bis jetzt keine Untersuchungen über die Zuverlässigkeit in der Erkennung von ST-Strecken-Änderungen im Vergleich zu einem Standard-EKG vorlagen, wurden in der folgenden Untersuchung die vollständig automatisch gemessenen Werte eines neuartigen Echtzeit-Holter-Systems mit denen eines gleichzeitig aufgezeichneten Standard-EKGs in Ruhe und unter Belastung verglichen.

A Patienten

Untersucht wurden insgesamt 70 Patienten, davon 30 unter Ruhebedingungen (Gruppe 1) und 40 unter Belastung (Gruppe 2).

Gruppe 1 umfaßte 2 Frauen und 28 Männer im Alter von 20-83 Jahren ($54,5 \pm 13,8$ Jahre).

In Gruppe 2 waren 7 Frauen und 33 Männer im Alter von 30-78 Jahren ($55,0 \pm 10,3$ Jahre).

Die Patienten waren auf verschiedenen internistischen Stationen aufgrund positiver Belastungstests mit ST-Hebungen oder ST-Senkungen ausgewählt worden. Ausschlusskriterien waren Schenkelblock, fehlender Sinusrhythmus und komplexe Arrhythmien.

B Untersuchungsmaterial

1. Technische Daten des Langzeit-EKG-Systems

Die Aufzeichnung des EKG-Signals auf Magnetband erfolgte mit dem neuartigen Echtzeitanalysegerät MEDIALOG 4000 der Firma OXFORD MEDICAL SYSTEMS. Dieses System stellt eine Verbindung aus Echtzeitanalyse und herkömmlicher Bandaufzeichnung dar:

Die 4 Spuren auf dem Band werden verwendet für die vollständige (amplitudenmodulierte) Aufzeichnung der 2 Holter-Ableitungen, der Speicherung der Ergebnisse der Echtzeit-Analyse von Arrhythmien (aus beiden Kanälen) und ST-Strecke (nur aus Kanal 1). Die vierte Spur dient als Zeit-, und Ereignismarkierungsspur. Das EKG-Signal wird digitalisiert in 128 Punkten pro Sekunde. Die Echtzeit-Analyse findet unmittelbar nach Eintreffen des EKG-Signals im Recorder statt. Auf diese Weise werden Probleme, die durch mechanische oder elektronische Unzulänglichkeiten von Magnettonköpfen bei der (amplituden-, oder frequenzmodulierten) Bandaufzeichnung entstehen können, umgangen. Der Minicomputer, der für die Echtzeitanalyse verwendet wird, hat eine Speicherkapazität von 32 kB, wobei je 16 kB für das Programm und die EKG-Analyse zur Verfügung stehen. Durch die Kombination aus Echtzeitanalyse und herkömmlicher Holter-Technik wird auch die Überprüfung jedes einzelnen QRS-Komplexes als Plausibilitätskontrolle ermöglicht. Das Wiedergabesystem besteht aus dem MEDILOG 4000 Computersystem und dem zugehörigen MICRODOT Drucker. Zusätzlich kann ein Monitor zugeschaltet werden.

1.1.Recorderdaten

- Registrierung auf 2 EKG-Kanälen über 24 Stunden (Kanal 1 und 2)
- Analyse eines jeden QRS-Komplexes in Echtzeit mit automatischer Registrierung der Ergebnisse (Kanal 3)
- Aufzeichnung der Zeit und der vom Patienten markierten Ereignisse (Kanal 4)
- Bandgeschwindigkeit 1 mm/sec
- Gewicht 800 gr mit Kassette und 4 Batterien (1,5 Volt)

Die Software umfaßt automatische Kalibrierung und Verstärkereinstellung, Überprüfung der Signalqualität, Spannungsprüfung der Batterien, automatische Registrierung von Zeit und Datum, Direktanalyse des EKG-Signals, Speicherung von bis zu 64 verschiedenen Komplexen (Templates).

1.2. Daten des Wiedergabesystems

- Automatische Ausgabe der Analyseergebnisse
- Zeitsuch-Funktion
- Ausdruck des gesamten 24-Stunden-EKGs
- EKG-Signalverstärkung auf 2 Kanälen (Kanal 1 und 2)
- Verstärkung und Dekodierung der digital gespeicherten Daten (Kanal 3)
- Verstärkung und Dekodierung des Zeitkanals (Kanal 4)
- Wiedergabegeschwindigkeit 360-fach bei EKG-Wiedergabe
- Eingabe zur Steuerung über Zahlenfeld 0-9 und 6 weitere Steuertasten

Die Software besteht aus automatischer Selbstkontrolle und Speicherung der Ausdruckanzahl in Permanentpeicher (1-9 Ausdrücke).

1.3. Daten des MIKRODOT-Druckers

- Druckkopf: Thermodrucker, Druckbreite 200 mm
- Auflösung: 8 Punkte /mm
- Druckgeschwindigkeit: 10 sec/Seite
- Druckinformationen: Alphanumerische Ausgaben, graphische Darstellungen, EKG-Streifen, Ausdruck gesamtes 24-Stunden-EKG.
- EKG-Analyse-Ausdrücke in 25 mm/sec

Die Software bietet automatischen Druckstop bei Papierende.

2. Standard-Referenz-EKG

- Typ: CARDIOGRAPH CV-3 , Firma SANOL
- Technik: Konventionelles 12-Kanal-EKG mit den Ableitungen V 1-6, aVF, aVL, aVR, und I, II, III
- EKG-Ausschrieb auf Thermopapier.

C Methode

1. Ruhekorrelation

1.1. Durchführung

1.1.1. Langzeit-EKG

Zwei Paar bipolare Elektroden, die präcordial angebracht waren, lieferten die 2-kanalige EKG-Aufzeichnung. Die indifferenten Elektroden lagen dabei über dem linken bzw. rechten Sternoclaviculargelenk, die Untersuchungs-
elektroden in den präcordialen Positionen V 1-6 (CMV 1-6). Kanal 1 zeichnet dabei die maximale ST-Änderung auf, der zweite Kanal, parallel zu Kanal 1, nahm eine submaximale ST-Änderung am benachbarten Ableitungspunkt auf (Auswertung der ST-Strecke erfolgt aber nur in Kanal 1) (Abb.1). Bei allen Patienten wurde die Erdungselektrode am rechten Rippenbogen befestigt. Große Sorgfalt wurde auf die Vorbereitung der Haut verwendet, wobei zunächst, falls nötig, Brusthaare mit einem Einmalrasierer entfernt wurden. Anschließend Abreiben der obersten Hautschicht mit Elektrodenpaste (OMNI PREP PASTE) und Gazekompressen bis die geforderte Hautimpedanz (Wechselstromwiderstand über die Haut zur anderen Elektrode, gemessen in Ohm) erreicht war. Die Messung erfolgte mit einem OXFORD XI-1 Elektroden-Impedanztester nach folgendem Schema:

-Kanal 1 : + Pol gegen - Pol, + Pol gegen Erdungselektrode

-Kanal 2 : wie Kanal 1

Der Impedanzwert sollte kleiner als 5 kOhm sein.

Die Befestigung der Elektroden erfolgte über knöchernem Untergrund (Rippe, Sternum) um Bewegungsartefakte größerer Muskelmassen zu vermeiden, wobei ausschließlich RED DOT 3M Ag/AgCl Electroden verwendet wurden. Nach Anschluß an die Recorderableitungen werden die Kabel mit LEUCOSILK-Pflaster zugentlastet fixiert. Der Recorder wird eingeschaltet und beginnt nach vollautomatischer Eingangssignalüberprüfung, Verstärkereinstellung, Kalibrierung und Zeit-Datum-Einstellung mit Aufzeichnung des 24 Std EKGs. Zur Aufnahme wurden Magnetbänder vom Typ TDK AD 60 verwendet, die vor Gebrauch mit einem OXFORD Entmagnetisierer Typ 2 entmagnetisiert wurden.

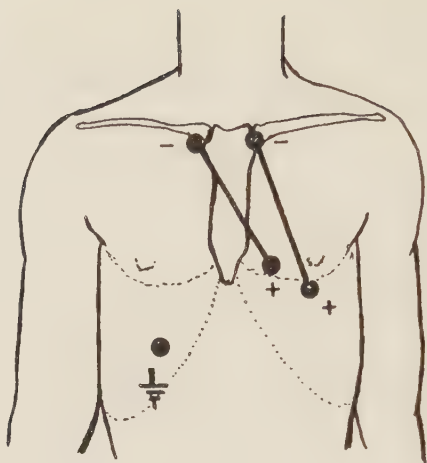
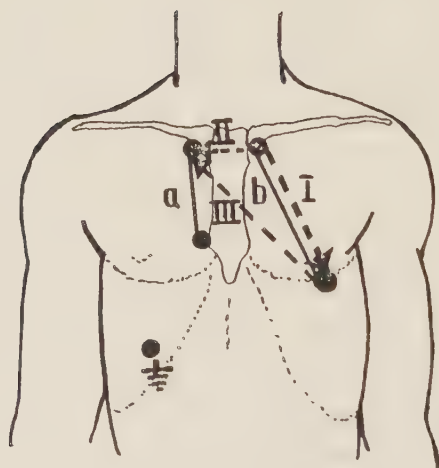


Abb. 1



● — ● Holter-
EKG

● - - - ● Standard-
EKG

Abb. 2

Allergische Reaktionen gegen Paste, Elektroden oder Pflaster konnten nicht beobachtet werden.

1.1.2. Standard-Referenz-EKG

Verwendet wurden hierbei lediglich die Extremitatenableitungen I, II, III, wobei nur Ableitung I zur Auswertung herangezogen wurde. Ableitung I wurde mit der indifferenten Elektrode am linken bzw. rechten Sternoclaviculargelenk, mit Untersuchungselektrode über den zu untersuchenden präcordialen Positionen V 1-6 angelegt (über identischen Ableitungselektroden zum jeweiligen Holterkanal). Ableitung II und III waren nicht parallel zu den Holter-Ableitungskanälen und wurden somit auch nicht ausgewertet. Das vierte Ableitungskabel diente als Erdung über dem identischen Holter-Erdungspunkt. Das Ableitungsdreieck entspricht somit der um 90 Grad im Uhrzeigersinn gedrehten Standard-Extremitäten-Ableitung (Abb.2).

1.1.3. Versuchsdurchführung

Zunächst erfolgte die Registrierung eines konventionellen 12-Kanal-EKGs mit den Ableitungen I, II, III, aVF, aVR, aVL und V 1-6 bei einem Papiervorschub von 50 mm/sec. Aus den Wilson-Ableitungen V 1-6 wurde die Ableitung mit maximaler ST-Hebung oder ST-Senkung und eine benachbarte Ableitung mit submaximaler ST-Veränderung festgelegt.

über der Ableitungsposition mit maximaler Änderung wurde daraufhin Ableitung I wie oben beschrieben angebracht. Es folgte eine EKG-Aufzeichnung in 25 mm/sec und 50 mm/sec von jeweils etwa 10 sec Dauer. Dann wurde die Ableitung I parallel verschoben auf die benachbarte Ableitungselektrode mit submaximaler ST-Änderung, z.B. maximale Änderung in V 4 , submaximale Änderung in V 3 ; folglich Verschiebung nach rechts , d.h. die indifferente Elektrode wandert vom linken Sternoclaviculargelenk (SCG) zum rechten SCG ; Verschiebung von V 4 (max) auf V 5 (submax) bedeutet folglich Verschiebung der indifferenten Elektrode vom rechten SCG auf das linke SCG. Nach Verschiebung auf die benachbarte Elektrode erfolgte nochmals ein EKG-Ausschrieb, wie oben beschrieben. Anschließend wurden die Holterableitungen 1 und 2 , sowie die Erdungsableitung gemäß obiger Beschreibung angelegt.

Kanal 1 liegt nun an identischen Ableitungspunkten zur Ableitung I, zunächst über dem Ableitungspunkt V 1-6 mit der zuvor gemessenen maximalen ST-Veränderung. Kanal 2 liegt parallel dazu über dem Ableitungspunkt mit submaximaler Änderung. Daran schloß sich dann eine 20-minütige Aufzeichnung mit dem MEDILOG 4000 I Recorder an. Die Untersuchungen wurden jeweils im Liegen durchgeführt. Medikamente (vor allem Nitropräparate) wurden während der Aufzeichnung nicht eingenommen, um identische Versuchsbedingungen zu gewährleisten. Nach 20 Minuten wurde das Band gestoppt, die Kassette gewechselt und nun die Kanäle 1 und 2 parallel getauscht, d.h. Kanal 2 zeichnet nun die maximale ST-Änderung, Kanal 1 die submaximale Änderung auf. Die Aufzeichnung dauerte wiederum 20 Minuten unter identischen Bedingungen.

1.2. Auswertung

1.2.1. Standard-EKG

Es wurde im EKG nur die modifizierte Ableitung I ausgewertet, da nur diese Ableitung identisch zu den Holter-Ableitungen gelegen war. Gemessen wurden jeweils 5 konsekutive QRS-Komplexe bei einem EKG-Ausschrieb von 50 mm/sec. Der Ausschrieb mit 25 mm/sec diente als Morphologiekontrolle für den Computerausdruck. Zur Messung wurde eine Verbindungslinie zwischen den PQ-Strecken benachbarter QRS-Komplexe gezogen und somit als isoelektrische Linie definiert.

Mit dem Stechzirkel wurde ein Punkt 100 msec nach der R-Zacke auf dieser Linie abgetragen, und die ST-Veränderung an diesem Punkt in Bezug zu einem Referenzpunkt 60 msec vor der R-Zacke auf dieser Linie ebenfalls mittels Stechzirkel mit einer Genauigkeit von 0.2 mm gemessen. Die Werte dieser fünf Messungen wurden dann gemittelt (Abb.3).

1.2.2. Langzeit-EKG

Bei der Untersuchung wurden 2 verschiedene Software-Versionen getestet. Die vollautomatische Messung der ST-Strecke erfolgte bei der Ruhekorrelation mit dem MEDILOG 4000 I Recorder 104 msec nach der R-Zacke und wurde mit einem Wert 64 msec vor der R-Zacke, der somit als isoelektrisch definiert war, verglichen. Diese Messung wird bei jedem QRS-Komplex durchgeführt und jeweils über eine Minute gemittelt (Version I).

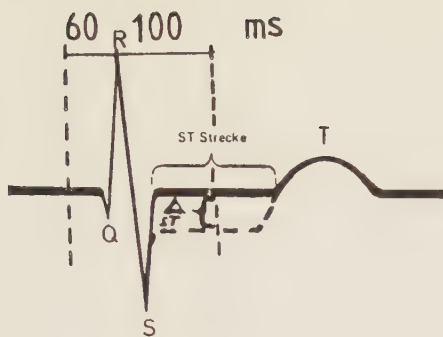


Abb. 3

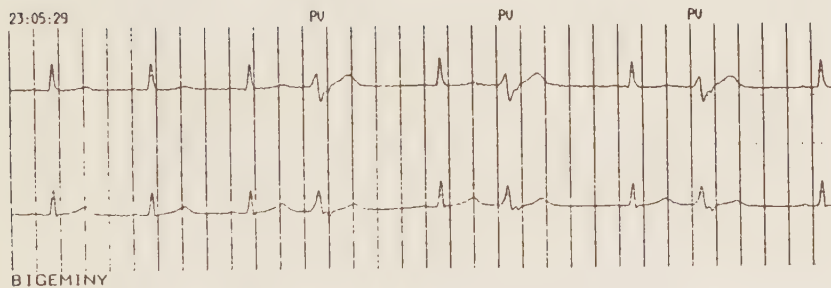


Abb. 4



Abb. 5

Ausgewertet wird nur Kanal 1, Kanal 2 dient lediglich der morphologischen Kontrolle zur Erkennung von Artefakten. Die Wiedergabe vom Magnetband erfolgt mit dem Wiedergabesystem MEDILOG, bestehend aus einem Wiedergabecomputer, einem MIKRODOT-Drucker und einem Monitor. Die Wiedergabe der Bandaufzeichnung erfolgt wiederum vollautomatisch. Lediglich zu Beginn und am Ende der Auswertung benötigt das System einige wenige Eingaben, die von Hand eingegeben werden müssen, wie z.B. Patientencodenummer als Zahlenkombination, oder als "YES" oder "NO" an Entscheidungsweichen des Auswertungsprogramms, an denen man zum Routineausdruck zusätzliche Informationen ausgeben lassen kann.

1.2.3. Der Computerausdruck

Der Ausdruck der Analyseergebnisse des Langzeit-EKGs erfolgte mit dem MIKRODOT-Drucker der Firma OXFORD. Dieser Drucker kann 3 Funktionen ausführen: Ausdrucken, Suchen und vollständige Wiedergabe des aufgenommenen EKGs.

a) Ausdrucken:

Erstellung des zusammengefaßten Ausdrucks einer 24-Stunden-Aufnahme in annähernd 6 Minuten, wobei die benötigte Zeit von der Vielfalt der QRS-Komplexe und deren Analyse abhängt.

b) Suchen:

Es können bestimmte Teile des aufgenommenen EKGs ausgedruckt werden. Für jeden Ausdruck muß eine Startzeit, die irgendeine registrierte Zeit auf dem Band sein kann, und ein Format eingegeben werden. Folgende Formate und Darstellungen sind dabei möglich:

- Kanäle 1 und 2 in 25 mm/sec über 82 sec
- Kanäle 1 und 2 in 12.5 mm/sec über 2 min
- Kanal 1 oder 2 in 4 mm/sec über 0.5 Std

c) vollständige Wiedergabe: (Abb.14)

Wiedergabe des aufgenommenen EKGs von Beginn bis Ende der Aufzeichnung. Dabei kann nur Kanal 1 oder 2 in 4 mm/sec-Darstellung ausgedruckt werden. Der Zeitbedarf für den Ausdruck einer 24-Stunden-Aufzeichnung beträgt ca. 8 Minuten.

Im Computerausdruck über die Aufzeichnung des 24-Stunden-EKGs werden folgende Informationen angeboten:

Seite 1: Ausdruck der automatischen Kalibrierung mit einem 1 mV-Signal und der Anzeige der automatischen Verstärkereinstellung. Dabei entspricht 1 mV je nach Verstärkung 2.5 mm, 5 mm oder 10 mm.

Seite 2: Titelseite mit Patientenangaben, kardiologischer Auswertung des Arztes, anamnestische Angaben, Ereignismarkierungen des Patienten mit Angabe über Symptome, Startzeit, Datum und Dauer der Aufnahme.

Seite 3: Trenddarstellung: mit einer zeitlichen Auflösung von 1 Minute werden die Verläufe folgender Ereignisse in einer graphischen Darstellung über 24 Stunden ausgedruckt:

- mittlere Herzfrequenz (in Schlägen pro Minute) (Abb.7)

- ST-Niveau (in mm) (Abb.6)

- Ereignismarkierungen des Patienten

- alle verbreiterten QRS-Komplexe

- Anzahl der verbreiterten QRS-Komplexe in ventrikulären Tachycardien (Abb.8).

Seite 4: Mittelwert, maximaler und minimaler Wert der Herzfrequenz, sowie das ST-Niveau bei maximaler Herzfrequenz werden angegeben.

Außerdem werden Mittelwert, maximaler und minimaler Wert des ST-Niveaus, sowie die Herzfrequenz bei minimalem und maximalem ST-Niveau ausgedruckt (ST-Level bezogen auf 1 mV = 5 mm) (Abb.9).

Weiterhin wird eine stundenweise Arrhythmie-Analyse für die Dauer der gesamten Aufzeichnung über folgende Ereignisse in einer tabellarischen Darstellung erstellt: (Abb.9)

- maximale, minimale Herzfrequenz

- Gesamtzahl der Schläge

- Gesamtzahl verbreiteter QRS-Komplexe

- Anzahl der Ereignisse von R auf T, Pausen, ventrikulären Tachycardien, idioventrikulären Rhythmen, Extrasystolien wie Couplets, Bigemini, Trigemini, einzelner vorzeitiger verbreiteter QRS-Komplexe, sowie Anzahl nicht identifizierter Schläge (Artefakte).

ST Level (mm)

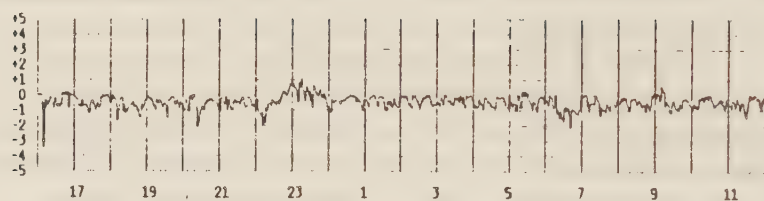


Abb. 6

Mean Heart Rate (bpm)

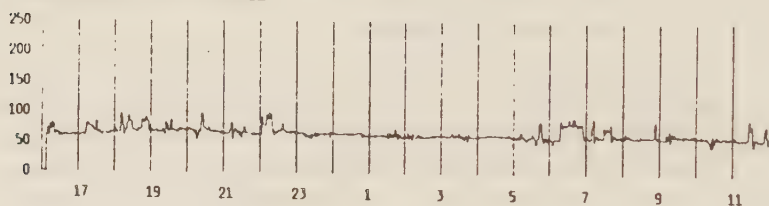


Abb. 7

Total PVC's /minute

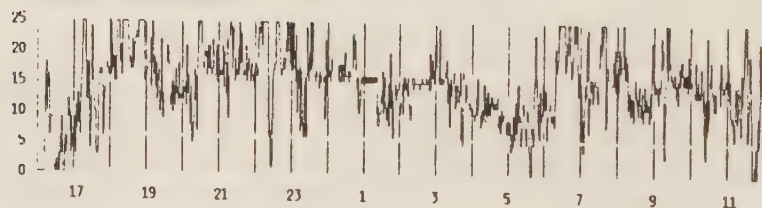


Abb. 8

Seite 5: Ereignismarkierungen des Patienten: Beispiele der ersten 11 Ereignismarkierungen werden ausgeschrieben. Die Darstellung erfolgt in 25 mm/sec von beiden Kanälen mit einer Dauer von 16 sec. Weitere Ereignisse werden nur mit Angabe der Zeit ausgegeben.

Seite 6: Arrhythmien:

- a) Die ersten 3 Arrhythmie-Beispiele werden 2-kanalig in 25 mm/sec-Darstellung über 8 sec ausgeschrieben bei:
 - ventrikulärer Tachycardie mit Herzfrequenz und Dauer der Tachycardie (3 oder mehr aufeinanderfolgende ventrikuläre Schläge, wobei 2 R-R-Intervalle eine Frequenz von 110 /min überschreiten) (Abb.10).
 - R auf T (0.32 mal die Quadratwurzel aus dem vorhergehenden R-R-Intervall).
 - Pausen mit der Längenangabe (Asystolie für mehr als 1.5 sec und wenigstens 1.9 mal größer als das durchschnittliche R-R-Intervall der vorhergehenden 4 Schläge) (Abb.11). Mehr als 3 Ereignisse werden aufgelistet.
- b) Jeweils ein Beispiel 2-kanalig über 8 sec in 25 mm/sec-Darstellung wird ausgeschrieben bei:
 - Idioventrikulären Rhythmen mit Herzfrequenz und Dauer (3 oder mehr aufeinanderfolgende vorzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystolen bei einer Herzfrequenz von weniger als 110 Schlägen pro Minute).
 - Couplets
 - Extrasystolen wie z.B. Bigeminus, Trigemini (Abb.4/5).

Folgende Seite: Herzfrequenz-, und ST-Niveau-Informationen:

- 2 Kanäle werden dargestellt für eine Dauer von 8 sec bei 25 mm/sec-Darstellung mit folgenden Informationen:
- maximale supraventrikuläre Herzfrequenz (Abb.12)
 - minimale Herzfrequenz
 - maximales ST-Niveau
 - minimales ST-Niveau

HEART RATE and ST SEGMENT

Mean Heart Rate 64
 Minimum Heart Rate 49 at 19:20:30
 Maximum Heart Rate 136 at 1:05:50

Mean ST Level +0.52 mm
 Maximum ST level +0.68 mm at 4:52
 Minimum ST Level +0.44 mm at 8:42

Heart rate 74

Heart rate 66

ARRHYTHMIA SUMMARY

TIME	MAX RATE	MIN RATE	TOTAL BEATS	TOTAL PUC'S	PAUSE	R on T	VT	TOXICANT RHYTHM	COUPLET	BIGEMINY TRIGEMINY	SINGLE PUC	ARTIFACT EPISODES
TOTALS	136	49	92245	2058	47	0	43	0	0	16	466	1
start - 9.00	135	53	2308	223	1	0	1	0	0	1	7	1
9.00 - 10.00	135	51	3869	235	2	0	1	0	0	1	19	0
10.00 - 11.00	135	51	3794	25	2	0	1	0	0	0	17	0
11.00 - 12.00	135	51	3827	58	3	0	3	0	0	1	18	0

Abb. 9

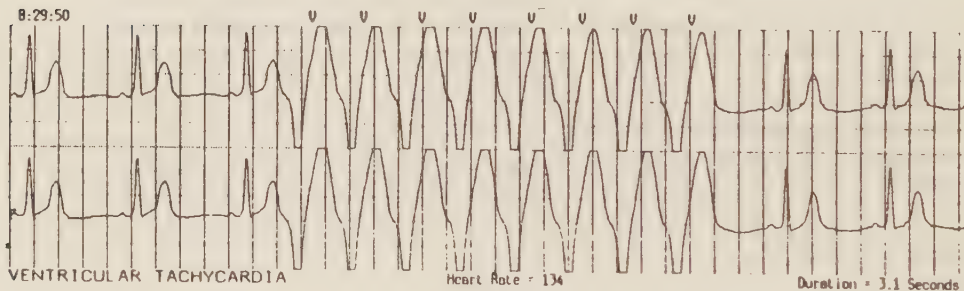


Abb. 10

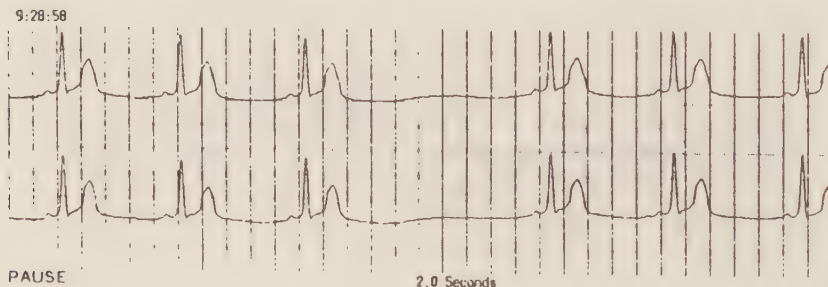


Abb. 11

übrige Seiten: Templates

Jeder QRS-Komplex wird analysiert durch Messung der Kurvenform und der Vorzeitigkeit eines jeden Herzschlages. Entsprechend der Kurvenform wird jeder QRS-Komplex einer unterschiedlichen Gruppe zugeordnet. Der repräsentative Mittelwert einer Gruppe wird dargestellt und als " Template " bezeichnet. Bis zu 64 verschiedene Gruppen sind möglich. Der prozentuale Anteil an allen QRS-Komplexen wird angegeben (Abb.13).

(Technische Daten aus: OXFORD MEDILOG 4000 Operators manual)

2. Belastungskorrelation

2.1. Durchführung

2.1.1. Anlegen der Ableitungen

Die Ableitungspunkte wurden entsprechend der Ruhekorrelation gewählt. Vorbereitung und Material entsprachen den Ausführungen aus Punkt 1.1.2.. Als Untersuchungselektrode für Kanal 1 des Holter-EKGs und gleichzeitig für Ableitung I der modifizierten Extremitätenableitung wurde V 5 gewählt. Kanal 2 des Holter-EKGs lag mit der Untersuchungselektrode auf V 4 und die Erdungselektrode über dem rechten Rippenbogen. Ableitung I und Kanal 1 sind somit identische Ableitungen. Ableitung II liegt an den beiden indifferenten Elektroden des Holter-EKGs, Ableitung III zwischen der Untersuchungselektrode von Kanal 1 und der indifferenten Elektrode von Kanal 2. Ableitung II und III sind somit nicht identisch mit Kanal 1 oder 2. Die Erdungspunkte sind identisch (Abb.2).

2.1.2. Versuchsablauf

An das bereits angelegte Holter-EKG wurde nun über eine Kabelweiche zusätzlich ein konventionelles EKG über identischen Ableitungspunkten, wie oben beschrieben, angelegt. Hiermit läßt sich über Kanal 1 und Ableitung I ein simultanes EKG ableiten. Die Belastung wurde auf einem Fahrradergometer in halbsitzender Position durchgeführt (Abb.15).

20:23:33

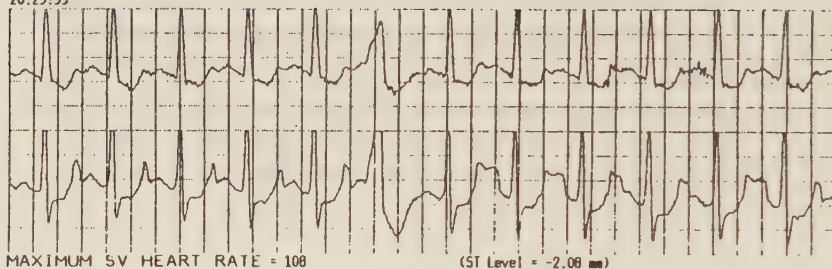


Abb. 12

Template 1 (60420 Beats = 77.09% Dominant

*

16:06:02

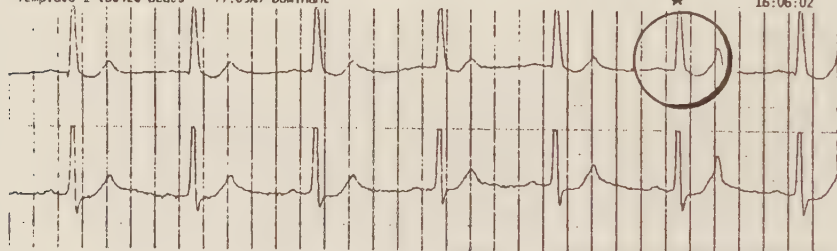


Abb. 13

Ch. 1

18:30

18:33

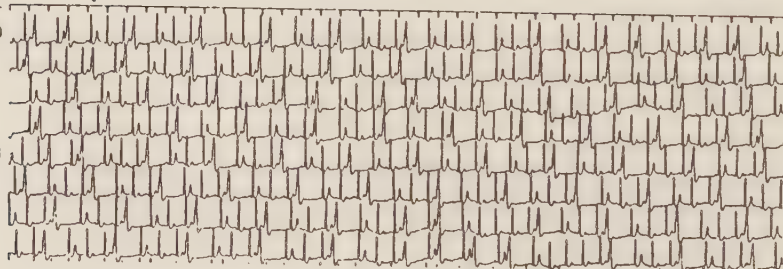


Abb. 14

Die Belastungsstufen wurden von einem Ausgangswert von 50-80 Watt aus alle 3 Minuten automatisch um 30 Watt erhöht (BOSCH ELP 500), bis Zeichen körperlicher Ermüdung oder kardiale Symptome auftraten. Dabei lieferte das Holter-EKG eine kontinuierliche Aufzeichnung eines jeden QRS-Komplexes in Echtzeit. Das Standard-EKG wurde simultan jeweils nach 1.5 und 2.5 Minuten einer jeden Belastungsstufe für ca. 10 sec in 25 mm/sec- und 50 mm/sec-Darstellung ausgeschrieben. Als zeitliche Referenz diente die LED-Zeitanzeige am Recorder. Die jeweiligen Ausschreibzeiten wurden auf dem Standard-EKG vermerkt, womit eine exakte zeitliche EKG-Auswertungen ermöglicht wurde. Nach Belastungsabbruch wurden beide Aufzeichnungen solange fortgesetzt, bis sich das EKG des Patienten wieder normalisiert hatte.

2.2. Auswertung

2.2.1. Standard-EKG

Die Auswertung des konventionellen EKGs erfolgte entsprechend den Ausführungen in Punkt 1.2.1. genau zu dem Zeitpunkt, zu dem das Holter-EKG eine maximale ST-Senkung ermittelt hatte.

2.2.2. Langzeit-EKG

Zur Belastungsuntersuchung wurde die zweite Software-Version mit verbesserter zeitlicher Auflösung verwendet (MEDILOG II). Die Messung der ST-Strecke erfolgte bei diesem neuen Holter-EKG 96, 104 und 112 msec nach der R-Zacke, wobei Wichtungsfaktoren von 1:2:1 verwendet wurden, im Vergleich zu den Punkten 56, 64 und 72 msec vor der R-Zacke, die somit als isoelektrisch definiert waren. Hierbei wurden die gleichen Wichtungsfaktoren benutzt. Gemessen wurde jeder QRS-Komplex und die Ergebnisse über 30 sec gemittelt. Es handelte sich hier um ein weiterentwickeltes Gerät mit verbesserter zeitlicher Auflösung und ST-Streckenmessung (vgl. dazu 1.2.2.).

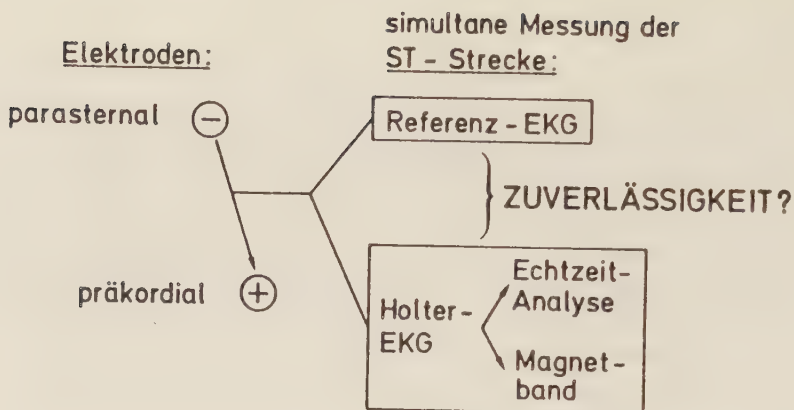


Abb. 15

ST-HEBUNG (↑)

ST-SENKUNG (↓)

keine ST-ABWEICHUNG (↔)

in Ruhe

Referenz-EKG

	↑	↓	↔
↑	19	/	1
↓	/	14	/
↔	5	/	21

Holter-EKG

Abb. 16

D Ergebnisse

1. Ruhekorrelation:

1.1. Definition der ST-Strecke

Als abnorme ST-Hebung wurde ein Wert von $\geq +1$ mm, als abnorme ST-Senkung ein Wert von ≤ -1 mm definiert. Veränderungen zwischen $+1$ und -1 mm wurden als Normalwert definiert.

1.2. Statistische Ergebnisse der Meßgenauigkeit

Bei den 30 untersuchten Patienten wurde im Referenz-EKG 38 mal eine pathologische ST-Veränderung festgestellt. Davon 14 mal eine ST-Senkung, die vom Holter-EKG alle richtig erkannt wurden und 24 ST-Hebungen, von denen 19 richtig erkannt wurden und 5 fälschlicherweise als Nullwert klassifiziert wurden (Abb.16).

	richtig	falsch		
		Nullwert Hebung Senkung		
Nullwert	21	/	1	/
Hebung	19	5	/	/
Senkung	14	/	/	/

Somit errechnet sich für die Sensitivität des Holters bezüglich der Erkennung einer pathologischen ST-Veränderung ein Wert von 87 % (33/38). Für die Erkennung von ST-Senkungen ergab sich ein Wert von 100 % (14/14), für ST-Hebungen ein Wert von 79 % (19/24). Für die Spezifität zeigte sich ein Wert von 95 % (21/22).

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Zahl der richtig als positiv erkannten Fälle}}{\text{Gesamtzahl der positiven Fälle}}$$

$$\text{ST-Hebung} \quad 19/24 = 79 \%$$

$$\text{ST-Senkung} \quad 14/14 = 100 \%$$

$$\text{Gesamt} \quad 33/38 = 87 \%$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Zahl der richtig als positiv erkannten Fälle}}{\text{Gesamtzahl der negativen Fälle}}$$

$$21/22 = 95 \%$$

1.3. Korrelationswerte

Als Korrelationskoeffizient (der einzelnen Datenpunkte in Bezug auf eine angenäherte Gerade) zwischen dem Standard-Referenz-EKG und dem Holter-EKG errechnete sich ein Gesamtwert von $r = 0.94$. Aufgeschlüsselt nach Hebung, Senkung und Nullwert zeigt sich bei der ST-Senkung ein Wert von 0.93, bei der ST-Hebung von 0.83 und beim Nullwert ein Wert von 0.66.

Aus den Meßwerten lassen sich Näherungsgeraden (lineare Regression) mit der Steigung m und dem y -Schnittpunkt b nach der Formel $y=mx+b$ berechnen, wobei die Standard-EKG-Werte die x -Werte und die Holter-EKG-Werte die y -Werte darstellen. Der Korrelationskoeffizient gibt an, wie gut die Gerade dem Graphen der Datenpunkte angenähert ist.

	r	b	m	
- Gesamtkorrelation:	0.94	0.13	1.04	(Abb.17)
- ST-Hebung:	0.83	0.16	0.84	(Abb.20)
- ST-Senkung:	-0.93	-0.43	-0.93	(Abb.19)
- Nullwert:	0.66	0.05	1.06	

Bei dem Vergleich unipolarer, horizontaler Wilsonableitungen mit vertikalen, modifizierten Extremitätenableitungen über identischen Ableitungspunkten zeigt sich ein Korrelationswert von 0.98.

$$r = 0.98 \quad b = 0.29 \quad m = 0.83 \quad MD = 0.02 \pm 0.38 \text{ (mm)}$$

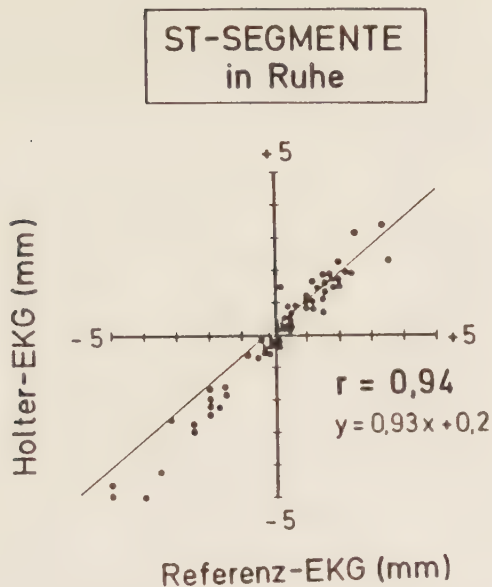


Abb. 17

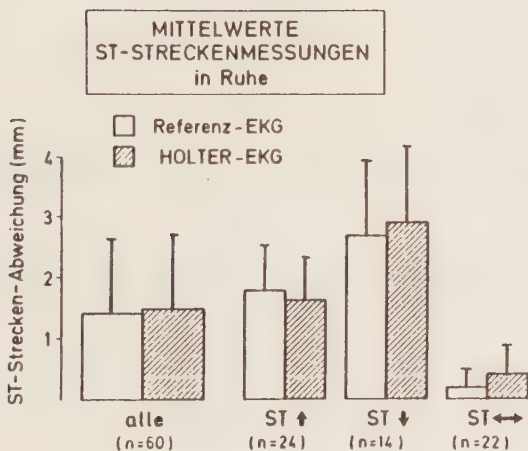


Abb. 18

Die Mittelwerte der Differenzwerte von Referenz-EKG zu Holter-EKG lagen bei ST-Hebung bei -0.12 ± 0.4 mm, bei ST-Senkung bei -0.23 ± 0.46 mm und am Nullwert bei 0.05 ± 0.42 mm (Abb.18).

		max	min	M	MD
- ST-Hebung (mm)	Holter	3.4	0.7	1.6 ± 0.7	
	Referenz	3.5	1.0	1.8 ± 0.7	-0.12 ± 0.4
- ST-Senkung (mm)	Holter	5.0	1.6	2.9 ± 1.2	
	Referenz	5.0	1.5	2.7 ± 1.2	-0.23 ± 0.5
- Nullwert (mm)	Holter	1.5	-0.7	0.1 ± 0.6	
	Referenz	0.6	-0.8	0.1 ± 0.3	0.05 ± 0.4
M = Mittelwert		MD = Mittelwert der Differenz			

2. Belastungskorrelation

Die Belastungskorrelation wurde an 40 Patienten durchgeführt. Dabei ergab sich im Referenz-EKG 31 mal eine ST-Senkung und 9 mal keine Änderung. Das Holter-EKG erkannte 7 mal den Nullwert richtig, 2 mal wurde fälschlicherweise eine ST-Senkung gemessen. Die ST-Senkungen wurden 25 mal richtig erkannt, in 6 Fällen wurde fälschlicherweise ein Nullwert gemessen.

	richtig	falsch	
		Nullwert	Senkung
Nullwert	7	/	2
Senkung	25	6	/

Für die Sensitivität und Spezifität, die Parameter der Meßgenauigkeit, zeigte sich ein Wert von 81 % (25/31) bzw. 78 % (7/9).

Als Gesamtkorrelationswert zwischen Referenz-EKG und Langzeit-EKG ergab sich $r = -0.96$, für die ST-Senkung alleine $r = -0.96$.

	r	b	m	
Gesamtkorrelation	-0.96	-0.04	-0.97	
ST-Senkung	-0.96	-0.17	-0.93	(Abb.21)

ST-SENKUNG in Ruhe

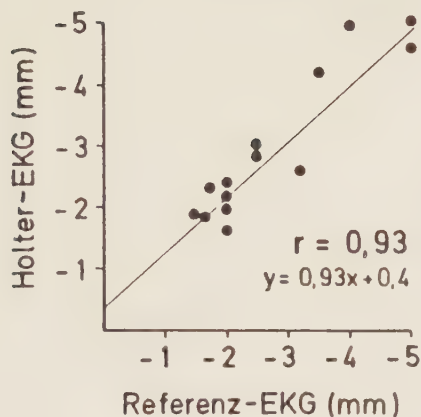


Abb. 19

ST-HEBUNG in Ruhe

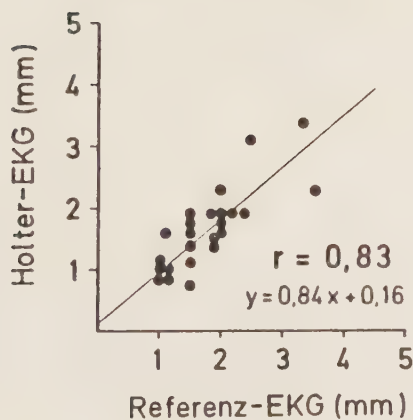


Abb. 20

Für die mittlere Differenz zwischen Referenz-EKG und Langzeit-EKG errechnet sich 0.02 ± 0.32 mm.

Die Mittelwerte der Holtermessungen und der Referenz-EKG-Messung lagen jeweils bei -1.7 ± 1.1 mm (Abb.22).

		max	min	M	MD
- ST-Senkung (mm)	Holter	-5.0	-1.0	-2.3 ± 1.1	
	Referenz	-5.4	-1.0	-2.2 ± 1.1	0.02 ± 0.30
- Gesamt (mm)	Holter	-5.0	-0.2	-1.7 ± 1.1	
	Referenz	-5.4	-0.2	-1.7 ± 1.1	0.02 ± 0.32

M = Mittelwert

MD = Mittelwert der Differenz

3. Korrelation verschiedener Ableitungen zueinander

3.1. Definition

Die Berechnung erfolgte aus den Daten des Ruhekorrelationsversuchs. Dabei wurden Werte aus horizontalen, unipolaren Wilson-Ableitungen und vertikalen, bipolaren modifizierten Extremitäten-Ableitungen bzw. Holter-Ableitungen zur Berechnung herangezogen. Ziel dieser Untersuchung war der Vergleich paralleler vertikaler und paralleler horizontaler Ableitungen untereinander, sowie der Vergleich horizontaler und vertikaler Ableitungen über identischen Ableitungspunkten (Abb.23).

3.2. Korrelationswerte

Zwischen der modifizierten Extremitäten-Ableitung (MOD) und der Wilson-Ableitung ergab sich über 2 benachbarten, identischen Ableitungspunkten eine Korrelation von jeweils $r = 0.98$. Zwischen Holter-, und Wilson-Ableitung über identischen Ableitungspunkten mit maximaler ST-Änderung lag der Korrelationswert bei $r = 0.97$, über dem Ableitungspunkt mit submaximaler ST-Änderung bei $r = 0.93$. Eine Korrelation von $r = 0.94$ ergibt sich beim Vergleich von beiden benachbarten MOD-Ableitungen, ein Wert von $r = 0.93$ für die beiden benachbarten Holter-Ableitungen.

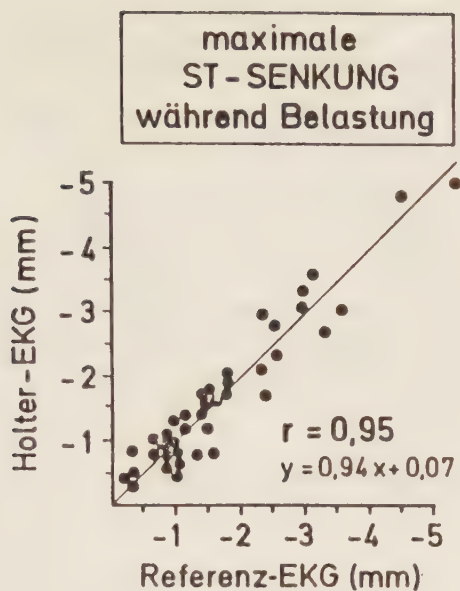


Abb. 21

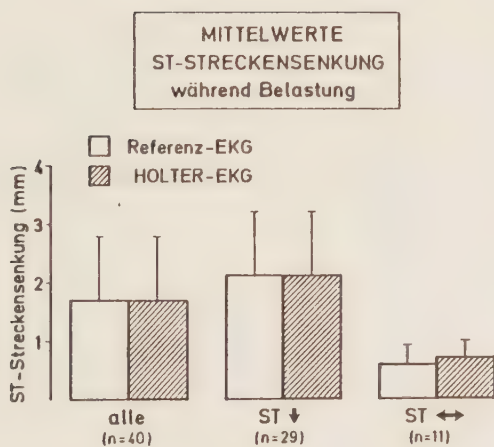


Abb. 22

Zwischen den beiden benachbarten Wilson-Ableitungen zeigt sich ein Korrelationswert von $r = 0.96$.

MOD A/B = MOD I über Elektrodenposition A oder B

Holter A/B = Holter-Ableitung mit Kanal 1 über Elektrodenposition A oder B

Wilson A/B = Wilson-Ableitung über Elektrodenposition A oder B, wobei A/B jeweils benachbarte Ableitungspunkte mit maximaler bzw. submaximaler ST-Veränderung darstellen.

3.2.1. Vergleich horizontaler mit vertikaler Ableitung

	r	m	b	M	MD
MOD A /				0.13±2.04	
Wilson A	0.98	0.83	0.29	0.40±1.74	0.32±0.47
MOD B /				0.04±1.77	
Wilson B	0.98	0.78	0.19	0.22±1.41	0.18±0.50
Holter A /				0.10±2.15	
Wilson A	0.97	0.79	0.32	0.40±1.74	0.29±0.62
Holter B /				-0.09±1.77	
Wilson B	0.93	0.74	0.30	0.22±1.41	0.32±0.70

(Mittelwertangaben in mm)

Ableitungsvergleich



Abb. 23

Langzeit-EKG-System	untere Frequenz- begrenzung (-3 dB)	obere Frequenz- begrenzung (-3 dB)
Advance Med	0,07 Hz	18 Hz
American Optical	0,11 Hz	19 Hz
Avionics	0,09 Hz	27 Hz
Cardio Beeper	0,22 Hz	18 Hz
Hittmann	0,15 Hz	25 Hz
ICR	0,06 Hz	18 Hz
Oxford AM	0,16 Hz	22 Hz
Oxford FM	0,05 Hz	41 Hz
AHA-Standard	0,05 Hz	100 Hz

Abb. 24

3.2.2. Vergleich vertikaler mit vertikaler Ableitung

	r	m	b	M	MD
MOD A /				0.13±2.04	
MOD B	0.94	1.08	0.08	0.04±1.77	0.09±0.73
Holter A /				0.10±2.15	
Holter B	0.93	1.13	0.21	-0.09±1.77	0.24±0.82

3.2.3. Vergleich horizontaler mit horizontaler Ableitung

	r	m	b	M	MD
Wilson A /				0.40±1.74	
Wilson B	0.96	1.20	0.15	0.22±1.41	0.17±0.59

3.3. Parameter der Meßgenauigkeit

Die Wilson-Ableitung erbrachte eine Sensitivität für die pathologische ST-Strecke von 95 % und eine Spezifität von 100 % über dem Ableitungspunkt mit maximaler ST-Änderung, über dem Ableitungspunkt mit submaximaler Änderung eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 85 %. Als Referenz diente die MOD.

Der Vergleich zwischen Holter und MOD über identischen Ableitungspunkten ergab am maximalen Ableitungspunkt eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 100 %, am submaximalen Ableitungspunkt eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 92 %. Referenz war wiederum MOD.

Um den Einfluß der Elektrodenlokalisation und die Art der Ableitung auf das Erkennen der ST-Strecke zu untersuchen, wurden die Ableitungen nun nicht über identischen Ableitungspunkten, sondern über Kreuz verglichen.

Zwischen MOD A (max) und Wilson B (submax) zeigte die Wilson-Ableitung eine Sensitivität von 86 % für die pathologische ST-Strecke und eine Spezifität von 100 %.

Für MOD B als Referenz zeigte die Wilson A eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 77 % . Die Holter-B-Ableitung erbrachte, mit der MOD-A-Ableitung als Referenz, für die pathologische ST-Strecke eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 89 % . Die Holter-A-Ableitung zeigte dagegen für die MOD-B-Ableitung als Referenz eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 77 % .

Die Sensitivität bei sämtlichen Messungen war 100 % .

Zusammenfassend ergibt sich somit:

1. Vergleich vertikaler und horizontaler Ableitungen über identischen Ableitungspunkten

	Sens gesamt	Sens ST-Senkung	Spezif gesamt
MOD A / Wilson A	95% (20/21)	100% (7/7)	100% (9/9)
MOD B / Wilson B	94% (16/17)	100% (7/7)	85% (11/13)

2. Vergleich paralleler vertikaler Ableitungen

MOD A / Holter A	90% (19/21)	100% (7/7)	100% (9/9)
MOD B / Holter B	82% (14/17)	100% (7/7)	92% (12/13)

3. Vergleich vertikale und horizontale Ableitung über Kreuz

MOD A / Wilson B	86% (18/21)	100% (7/7)	100% (9/9)
MOD B / Wilson A	100% (17/17)	100% (7/7)	77% (10/13)

4. Vergleich Vertikaler Ableitungen über Kreuz

MOD A / Holter B	67% (14/21)	100% (7/7)	89% (8/9)
MOD B / Holter A	100% (17/17)	100% (7/7)	77% (10/13)

Teil B

Isoket-Retard 120 mg bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Geschichte moderner Nitrattherapie

Die klinische Anwendung der Nitrate hat bereits eine über 100-jährige Geschichte. Seit der Zeit brachte die pharmakologische Entwicklung ein breit gefächertes Angebot an Darreichungsformen, Dosierungen und galenischen Zubereitungsformen hervor. Die Darreichungsformen reichen von sublingualer Applikation als der ältesten Form der Darreichung, über orale Applikation als übliche Form der Dauermedikation, bis zu neuesten transdermalen Applikationssystemen. Die Dosierungsangebote gehen fast stufenlos von niedriger bis hoher Wirkstoffdosis in retardierter oder nicht retardierter Form. Schließlich unterscheidet man Nitrate noch pharmakologisch in Mono-, Di-, Tri-, und Tetranitrate. Allen Präparaten gemeinsam ist allerdings das Problem der Wirkungsabschwächung, bzw. sogar des Wirkungsverlustes bei Langzeitanwendung. Umfangreiche wissenschaftliche Forschungen und klinische Studien befassen sich seit geraumer Zeit mit der Lösung dieses Problems. So fanden 1980 Blasini et al. (5) bei 3xtäglicher Anwendung von 20, 40, 60 mg ISDN retard Toleranzentstehung unter Langzeittherapie. Bei 1xtäglicher Anwendung der selben Dosierungen wurde keine Toleranz gefunden. Silber et al. (91) fanden 1983 bei Applikation von 2x80 mg ISDN retard pro Tag mit 12-stündigen Dosierungsintervall ebenfalls Toleranzentwicklung. Durch diese Dosierungsschemata werden jeweils konstante Plasmaspiegel erzeugt. Aus diesem Grund untersuchte Silber et al. 1983 die Möglichkeit der Vermeidung von Toleranzentstehung durch wechselnde Plasmaspiegel (91) und fand bei Applikation von 1x80 mg ISDN retard pro Tag keine Toleranzentstehung unter Langzeittherapie. Diese Ergebnisse wurden 1985 durch Blasini et al. (31) und Ohlmeier et al. (172) mit 1xtäglicher Verabreichung von 120 mg ISDN retard unter Langzeittherapie bestätigt.

Umstritten ist allerdings die Wirkdauer von 1x120 mg ISDN retard bei Akutanwendung. Die Untersuchung dieser Frage ist Gegenstand der vorliegenden Akutstudie mit dem retardierten Isosorbiddinitrat ISOKET 120 mg bei einmal täglicher Einnahme.

A Patienten und Methode

Untersucht wurden 18 männliche Patienten mit einem Alter zwischen 47 und 68 Jahren (Durchschnittsalter 57.5 ± 7.4 Jahre). Es wurden nur die Patienten in die Studie aufgenommen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

Eine koronarangiographisch nachgewiesene koronare Herzerkrankung, wobei mindestens eine der großen Koronararterien um mehr als 75% stenotisiert sein sollte, eine Anamnese einer chronischen, stabilen, belastungsabhängigen Angina Pectoris (AP), ergometrisch reproduzierbare AP und eine ST-Streckensenkung von mindestens 0.1 mV (gemessen 0.08 sec nach dem J-Punkt in einer der Brustwandableitungen), die auf eine Nitratgabe anspricht. Weiterhin wurden nur Patienten mit Sinusrhythmus, ohne Schenkelblock und ohne Präexzitationssyndrom eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Erkrankungen, die klinisch eine Kontraindikation für eine ergometrische Belastung darstellen, sowie Erkrankungen, die ST-Streckensenkungen verursachen, die nicht eindeutig auf eine Myokardischämie zurückzuführen sind, wie z.B. Mitralklappenprolaps, deutliche linksventrikuläre Hypertrophie, Hypertension, Kardiomyopathien, Perikarderkrankungen, Anämien, Elektrolytstörungen und generell Medikation mit längerwirkenden antiischämischen (Beta-Blocker, Digitalis, Ca-Antagonisten) oder antihypertensiven Medikamenten. Zur Vermeidung falsch negativer EKG-Befunde aufgrund antiischämischer Therapie wurden Beta-Blocker 3-4 Tage, orale Nitrate 24 Stunden und Ca-Antagonisten ebenfalls mindestens 24 Stunden vor Beginn der ersten Ergometrie abgesetzt. Eine Digitalis-Medikation wurde, falls möglich, 14 Tage vorher ausschleichend abgesetzt. Patienten mit laufender antihypertensiver Therapie wurden nicht in die Studie aufgenommen.

B Art und Anlage der Studie

Zur Beantwortung der Fragen nach dem Wirkungsmaß und der Wirkungsdauer einer Einzeldosis ISOKET retard 120 mg, sowie der Frage nach der Einteilung der Patienten in eine Gruppe mit sehr guter 12-Stunden-Wirkung, und eine Gruppe von Patienten mit schlechter 12-Stunden-Wirkung, wurde eine placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde cross-over Akut-Studie durchgeführt (Abb.25).

Die 4-tägige Auswaschphase, in der sämtliche langwirkenden antiischämischen Medikamente abgesetzt wurden, fand ebenso wie die Untersuchungsphase unter stationären Bedingungen statt. Während dieser Phasen war nur die Akut-anwendung von sublingualen Nitraten erlaubt. Am 5.Tag erfolgte ein sogenannter Nitrotest, bei dem die Nitratwirkung 2 Stunden nach Applikation einer Tablette ISMO 20 mg auf die Reduktion der ST-Strecke unter Belastung überprüft wurde. Patienten mit ungenügender Nitratantwort (=Non-Responder), d.h. mit nicht signifikanter Reduktion der ST-Strecken-Senkung, wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Der Test wurde um 8 Uhr ohne Medikation als Leerwertmessung und um 10 Uhr, 2 Stunden nach Einnahme von ISMO 20 mg, als Vollwertmessung durchgeführt. Dieser Nitrotesttag wird in der Folge als UTN (Untersuchungstag Nitro) bezeichnet. Nach Washout-Phase und positivem Nitrotest erfolgt eine Randomisierung bezüglich der Reihenfolge 1.Tag Placebo und 2.Tag Verum bzw. umgekehrt. Am Morgen des 6.Tages (in der Folge UT1 genannt) wurde um 8 Uhr eine Ergometrie ohne Medikation durchgeführt (=Leerwert). Nach Beendigung der Belastung erhielt der Patient eine Kapsel ISDN bzw. Placebo. Sowohl das Äußere als auch der Inhalt der Placebokapseln waren mit dem Verum optisch identisch, wodurch der doppelblinde Studienansatz zusätzlich gewährleistet war. Die Bestimmung der Prüfparameter (siehe dort) mittels Ergometrie erfolgte 2, 6 und 12 Stunden nach Kapseleinnahme, d.h. um 8 Uhr, 10 Uhr, 14 Uhr und um 20 Uhr.

Am 7.Tag (in der Folge UT2 genannt) erfolgte der Wechsel der Medikation nach dem cross-over-Prinzip, Verum gegen Placebo, bzw. Placebo gegen Verum. Die Verabreichung der Kapseln erfolgte wiederum um 8 Uhr morgens nach der Belastung durch den Untersucher selbst. Die Bestimmung der Prüfparameter am UT2 war identisch zum UT1. Zusätzlich erfolgte am UTN 2 Stunden nach Medikation, sowie am UT1 und UT2 zu allen Ergometriezeitpunkten eine Blutabnahme zur Bestimmung der Plasmaspiegel von ISDN und seinen Metaboliten.

Am 8.Tag (entspricht UT3) wurde nochmals morgens um 8 Uhr eine Blutabnahme als 24-Stunden-Wert durchgeführt.

Die EKG-Elektroden blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert bestehen.

C Durchführung

1. Ergometrie

1.1. Ergometrieprotokoll

Die Belastungen wurden auf einem weitgehend drehzahlunabhängigen, elektrisch gebremsten Fahrradergometer (BOSCH ELP 500) in halbsitzender Position (Oberkörper 30 Grad erhöht) durchgeführt, wobei sich die Beine unterhalb des Herzniveaus befanden. Die Ausgangsbelastungsstufe war 50 oder 80 Watt, je nach früher festgestellter (Hausarzt, kardiologische Ambulanz) Belastbarkeit, und wurde nach 3 Minuten jeweils um 30 Watt gesteigert, solange bis Angina Pectoris bzw. AP-ähnliche Beschwerden auftraten. Weitere Abbruchkriterien waren ST-Senkung von mehr als 0.4 mV, komplexe Rhythmusstörungen, Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 10 mm Hg, sowie monophasische ST-Hebungen. Der Belastungsabbruch sollte, wenn möglich, nur aufgrund der genannten Zeichen der Myokardischämie erfolgen und nicht aufgrund extrakardialer Ursachen wie z.B. Beinschwäche etc. Bei allen Patienten sollten möglichst gleiche Belastungsstufen erreicht werden, das Untersuchungsprotokoll für UT1 und UT2 sollte jedoch auf jeden Fall identisch sein.

STUDIEN-DESIGN

RANDOMISIERT, DOPPEL-BLIND,
CROSS OVER

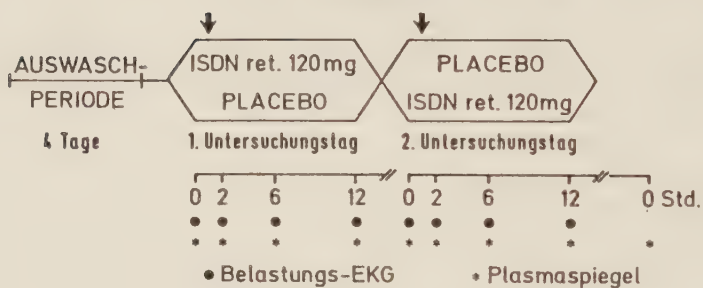


Abb. 25

ST-STRECKENSENKUNG

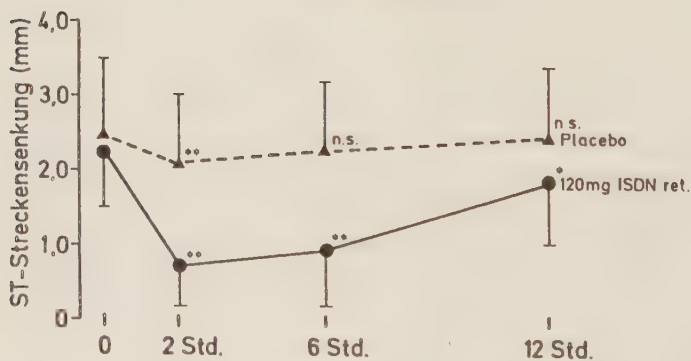


Abb. 26

1.2. Prüfparameter

Als Prüfparameter bei den ergometrischen Untersuchungen wurden die Herzfrequenz (aus dem EKG), systolischer und diastolischer Blutdruck (mittels automatischer oszillometrischer Methode, CRILLKON Dinamap Vital-Daten-Monitor 1846), und die ST-Strecken-Senkung (aus dem EKG) verwendet. Zusätzlich wurden rechnerisch die Arbeitskapazität (AK) als Watt x Minute und das Druck-Frequenz-Produkt (DFP) als Produkt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz für jede Belastungsstufe ermittelt. Außerdem wurde jeweils die Arbeitskapazität bis zum Auftreten der ersten AP-Beschwerden errechnet.

2. EKG-Aufzeichnung

Die Elektroden wurden am Morgen von UTN als herkömmliches 12-Kanal-EKG angelegt und blieben bis zum Abend von UT2 unverändert bestehen. Bei keinem der Patienten löste sich eine Elektrode vorzeitig ab, sodaß exakt identische Ableitungspunkte über den gesamten Untersuchungszeitraum gegeben waren. Die Registrierung der Ableitungen erfolgte mittels Dreikanalschreiber (CARDIGRAPH CV-3, Fa. Sanol). Zunächst wurde ein komplettes 12-Kanal-EKG in 50 mm/sec ausgeschrieben. Danach erfolgte nur noch die Aufzeichnung der Kanäle V1-6 bei einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec nach 1.5 Minuten und 2.5 Minuten einer jeden Belastungsstufe. Die Messung der ST-Strecke erfolgte bei jeder vergleichbaren Belastungsstufe jeweils 0.08 sec nach dem J-Punkt in der prakordialen Ableitung mit der maximalen ST-Streckensenkung des Leerwerts. Verglichen wurden ST-Streckensenkungen bei jeweils maximaler identischer Belastungsstufe. Der Wert der ST-Senkung ergab sich aus dem Mittelwert der ST-Strecken von 5 aufeinanderfolgenden QRS-Komplexen. Die Auswertung erfolgte blind bezüglich Verumtag oder Placebotag.

3. Blutplasmaspiegel

Die Blutentnahme erfolgte am UTN um 8 Uhr (Leerwert) und um 10 Uhr (Messwert), am UT1 um 8 Uhr (Leerwert), 10 Uhr, 14 Uhr und 20 Uhr, am UT2 um 8 Uhr (24-Stunden-Wert), 10 Uhr, 14 Uhr und 20 Uhr, und am UT3 um 8 Uhr (24-Stunden-Wert). Es wurden jeweils 10 ml Blut entnommen und sofort anschließend in heparinisierten Glasröhrchen mit einer Kuhlzentrifuge bei 4500 U/min und 4° C 10 min lang zentrifugiert. Das Plasma wurde sofort abpipettiert und bei -40° C eingefroren.

Die Plasmaspiegel von ISDN und seinen Metaboliten wurden nach der Methode der Kapillar-Säulen-Gas-Chromatographie durchgeführt (197). Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden erst nach Abschluß der Studie bekanntgegeben.

4. Auswertung

Die Auswertung der Belastungs-EKGs erfolgte bezüglich der Frage Placebo oder Verum blind. Der Medikamenteneinnahmeschlüssel wurde erst nach Abschluß der Studie bekanntgegeben.

5. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse verbundener Stichproben wurde anhand des zweiseitigen, nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichentestes durchgeführt. Für die summarische Betrachtung der Kontrollwerte wurde die Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney durchgeführt. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von < 0.05 erachtet (* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$). Die p -Werte wurden entsprechend der Anzahl der Messungen nach Bonferroni korrigiert.

6. Abbruchkriterien

Die Studie sollte abgebrochen werden, falls sich klinische Zeichen zeigen sollten, die ein Abbrechen notwendig machen würden, wie z.B. Anzeichen von Herzinsuffizienz, bedrohliche Herzrhythmusstörungen, zunehmende Angina Pectoris-Häufigkeit (besonders Ruhe-AP), bzw. die eine Änderung der medikamentösen Therapie, welche die Studie entscheidend beeinflusst, unumgänglich machen würden.

7. Patientenaufklärung

Die Patienten wurden in Gegenwart eines Zeugen über den Zweck der Studie aufgeklärt und mußten mündlich ihr Einverständnis erklären.

D Ergebnisse

1. ST-Streckenwerte

Als wichtigster Ischämieparameter wurde aufgrund größtmöglicher Objektivität und Zuverlässigkeit die ST-Streckensenkung gewählt (Abb.26). Der maximale antiischämische Effekt wurde dabei 2 Stunden (h) nach Applikation (pA) mit einem ST-Wert von -0.7 ± 0.5 mm (gegenüber -2.3 ± 0.8 mm vor Applikation) erzielt, was einer Verringerung der ST-Senkung von 69% gegenüber dem Leerwert entspricht. Nach 6 h kam es im Mittel zu einer leichten Abschwächung des Effekts auf -1.0 ± 0.8 mm, entsprechend einer Verringerung um 62% zum Leerwert. Die antiischämische Wirkung ließ jedoch nach 12 h merklich nach und näherte sich mit -1.9 ± 0.8 mm, entsprechend einer Verringerung um 20%, deutlich dem Ausgangswert. Bei Betrachtung der Differenz zwischen Verumwerten und jeweiligen Placebowerten (Abb. 35) ergab sich nach 2 h eine maximale Verringerung der ST-Streckensenkungen von 1.4 ± 0.8 mm (entsprechend 64%), nach 6 h von 1.3 ± 0.7 mm (entspricht 60%) und nach 12 h eine deutliche Abschwächung des Effekts mit 0.6 ± 0.5 mm (25%). Die Placebowerte ließen mit -2.1 ± 0.9 mm (2 h nach Applikation), -2.3 ± 0.9 mm (6 h nach Applikation) und -2.5 ± 0.9 mm (12 h nach Applikation) keine deutliche Abweichung vom Leerwert (vor Applikation) mit -2.5 ± 1.0 mm erkennen. Lediglich 2 h nach Applikation ließ sich eine Verringerung der ST-Strecke um 17% im Vergleich zum Ausgangswert nachweisen.

2. Herzfrequenz

2.1. In Ruhe

In Ruhe (Abb.27) kam es 2 h nach Einnahme der ISDN-Kapsel zu einem deutlichen Frequenzanstieg um 13 ± 13 /min auf 88 ± 14 Schlägen pro Minute gegenüber 75 ± 14 /min vor Applikation, was einer Steigerung um 20% entspricht. 6 h nach Kapseleinnahme lag der Frequenzanstieg mit 12 ± 9 /min um 17% über dem Leerwert. 12 h pA war der frequenzsteigernde Effekt verschwunden, die Herzfrequenz mit 77 ± 11 /min dem Wert vor Applikation fast identisch.

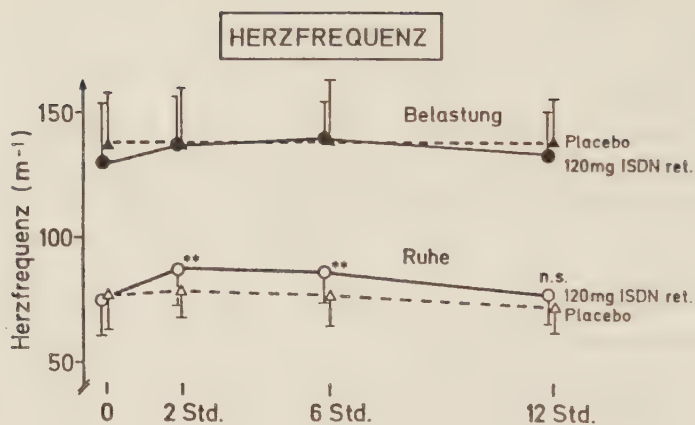


Abb. 27

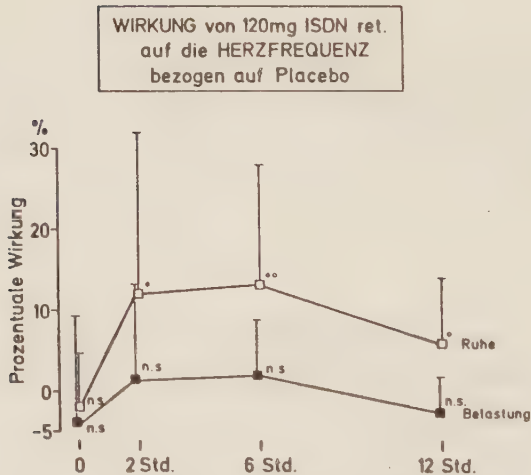


Abb. 28

Im Vergleich zu den Placebowerten ergab sich eine durchschnittliche Differenz der Herzfrequenzen 2 h nach Applikation von 9 ± 14 /min, entsprechend einer Steigerung um 13%, nach 6 h ein anhaltender Effekt von 9 ± 9 /min (13% Steigerung), 12 h pA war kein wesentlicher Unterschied zum Placebo mehr vorhanden (Abb.28).

Die Placebofrequenzwerte unterschieden sich mit 79 ± 11 /min (nach 2 h), 77 ± 12 /min (nach 6 h) und 74 ± 11 /min (nach 12 h) nur geringfügig vom Leerwert mit 77 ± 14 /min.

2.2. Unter Belastung

Unter Belastung (Abb.27) kam es im Vergleich zum Leerwert 2 h nach Applikation zu einem Frequenzanstieg um 7 ± 21 /min auf 137 ± 20 /min, was einer Steigerung von 8% entspricht. 6 h nach Tabletteneinnahme war ein Anstieg von 8 ± 22 /min auf 139 ± 17 /min, entsprechend einer 10%igen Zunahme, festzustellen. Nach 12 h war mit 133 ± 18 /min bzw. 131 ± 24 /min kein deutlicher Effekt mehr festzustellen. Im Placebovergleich (Abb.28) kam es nach 2 h zu einem nicht signifikanten Anstieg von 2 ± 15 /min (1.4%), nach 6 h zu einem ebenfalls nicht signifikanten Anstieg von 2 ± 11 /min (2%). 12 h nach Applikation ergab sich nur noch ein geringfügiger Abfall von 5 ± 8 /min (4%). Die Frequenzwerte unter Placebo zeigten mit 137 ± 21 /min (vor Applikation), 136 ± 21 /min (2 h pA), 135 ± 20 bpm (6 h pA) und 138 ± 18 /min (12 h pA) keine wesentlichen Unterschiede.

3. Blutdruck

3.1. Systolisch

3.1.1. In Ruhe

Nach Applikation einer Kapsel ISOKET retard 120 mg sank der systolische Blutdruck (Abb.29) nach 2 h um 19 ± 8 mm Hg, bezogen auf den Leerwert mit 136 ± 13 mm Hg, auf 117 ± 12 mm Hg ab, entsprechend einem Abfall um 14%. Ein Anhalten des blutdrucksenkenden Effekts war auch nach 6 h mit 116 ± 13 mm Hg, entsprechend einem Blutdruckabfall von 20 ± 6 mm Hg (entspricht 14%) fast unverändert festzustellen. Nach 12 h war ein positiver Effekt auf die Blutdrucksenkung nicht mehr deutlich nachweisbar. Der Meßwert näherte sich mit 127 ± 15 mm Hg deutlich dem Wert vor Applikation mit 136 ± 13 mm Hg.

Bei Auswertung der Placebowerte ergaben sich folgende Werte:

Ausgehend von einer Senkung des Blutdrucks von 17 ± 10 mm Hg (entspricht 12%) nach 2 h, steigerte sich der Effekt geringfügig auf einen Wert von 20 ± 11 mm Hg (14%). 12 h pA war keine signifikante Wirkung mehr feststellbar. Mit einem Wert von 11 ± 11 mm Hg (8%), bezogen auf Placebo, war der Ausgangswert vor Applikation mit 11 ± 26 mm Hg (7%) wieder erreicht. Die Placebowerte zeigten mit 132 ± 13 mm Hg (vor Applikation), 134 ± 15 mm Hg (2 h pA), 136 ± 13 mm Hg (6 h pA) und 138 ± 16 mm Hg (12 h pA) keine deutlichen Unterschiede.

3.1.2. Unter Belastung

Unter Belastung (Abb.29) ergaben sich, in Bezug auf den Leerwert vor Applikation, 2 h nach Kapselinnahme eine Blutdrucksenkung um 17 ± 23 mm Hg auf 158 ± 17 mm Hg (9%), 6 h nach Applikation eine Abschwächung des Effekts um 12 ± 23 mm Hg (6%) auf 163 ± 28 mm Hg, bezogen auf den Leerwert. Nach 12 h unterschied sich der Meßwert mit 157 ± 14 mm Hg um 18 ± 25 mm Hg (9%) wieder deutlicher vom Blutdruck vor Verumgabung. Im Vergleich zu Placebo ergab sich vor Applikation ein geringer Anstieg des Blutdrucks um 11 ± 26 mm Hg (entsprechend 7%), 2 h pA zeigte sich eine Absenkung um 8 ± 13 mm Hg (6%), die sich bereits nach 6 h mit 1 ± 25 mm Hg (0.5%) nicht mehr vom Placebowert unterschied. 12 h nach Einnahme wiederum ließ sich eine geringfügige Absenkung entsprechend dem 2-Stunden-Wert mit 10 ± 17 mm Hg in Bezug auf den Placebowert feststellen. Die Placebowerte unterschieden sich mit 170 ± 15 mm Hg (nach 2 h), 164 ± 16 mm Hg (nach 6 h) und 170 ± 21 mm Hg (nach 12 h) nur gering vom Ausgangswert vor Applikation mit 165 ± 16 mm Hg.

3.2. Diastolisch

3.2.1. In Ruhe

2 h nach Kapselinnahme kam es zu einer mäßigen Verringerung des diastolischen Blutdrucks (Abb.30) um 9 ± 9 mm Hg (10%) auf 75 mm Hg, nach 6 h war ein gleichbleibender Effekt mit einem Abfall um 9 ± 11 mm Hg (10%) auf 75 mm Hg beobachtbar und nach 12 h näherte sich der Wert mit einer Differenz von 5 mm Hg (6%) dem Ausgangswert mit 84 ± 11 mm Hg.

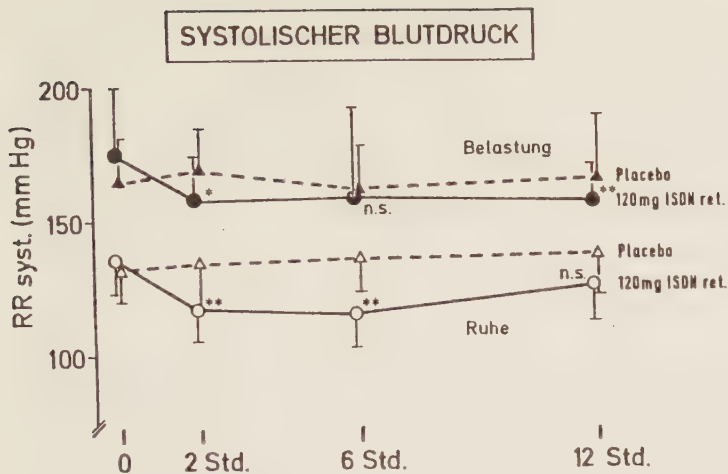


Abb. 29

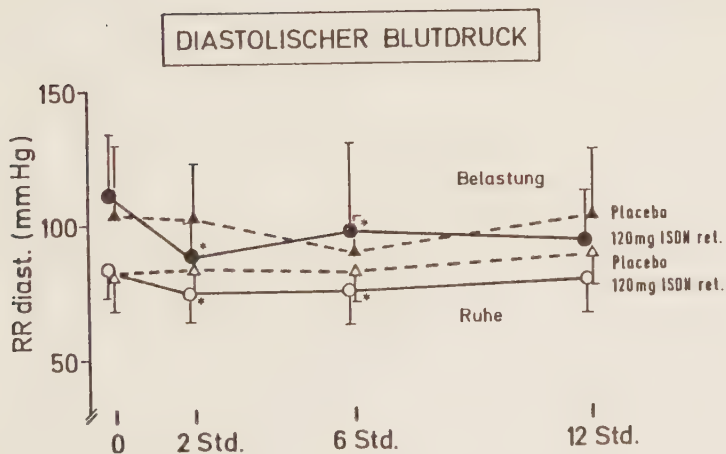


Abb. 30

Im Placebovergleich ergab sich vor Applikation eine Blutdruckverminderung unter Placebo von 2 ± 10 mm Hg (4%), 2 h pA zeigte sich eine Abnahme unter Verum von 9 ± 10 mm Hg (11%) auf 75 mm Hg im Vergleich zum Placebowert mit 84 ± 9 mm Hg. Nach 6 h zeigte sich eine Differenz von 7 ± 16 mm Hg (9%) zugunsten des Verums mit 75 ± 13 mm Hg gegenüber dem Placebowert mit 82 ± 11 mm Hg. Auch 12 h pA blieb eine Differenz von 9 ± 12 mm Hg (entsprechend 10%) erhalten. Die Placebowerte unterschieden sich mit 84 ± 9 mm Hg (nach 2 h), 82 ± 11 mm Hg (nach 6 h) und 87 ± 10 mm Hg (nach 12 h) nicht wesentlich vom Ausgangswert mit 81 ± 13 mm Hg (vor Applikation).

3.2.2. Unter Belastung

Ausgehend von einem Leerwert von 111 ± 33 mm Hg (Abb.30) zeigte sich 2 h nach Applikation ein Blutdruckabfall von 23 ± 35 mm Hg (16%) auf 88 ± 13 mm Hg, der sich nach 6 h auf 12 ± 21 mm Hg (10%) verringerte und nach 12 h mit einer Differenz zum Leerwert von 17 ± 37 mm Hg (11%) fast gleich blieb. Im Placebovergleich ergab sich am Nullwert (0 h) eine Drucksenkung von 56 ± 26 mm Hg (4%), 2 h nach Applikation von ISDN eine Verminderung des Effekts mit 15 ± 17 mm Hg (13%), die sich 6 h pA mit 8 ± 37 mm Hg (11%) weiter fortsetzte und sich 12 h pA mit 9 ± 24 mm Hg (5%) kaum noch vom Placebowert unterschied. Bei Betrachtung der Placebowerte zeigten sich mit 104 ± 26 mm Hg (0 h), 102 ± 21 mm Hg (2 h nach Applikation), 89 ± 13 mm Hg (6 h pA) und 102 ± 26 mm Hg (12 h pA) kaum wesentliche Unterschiede.

A

4. Druck-Frequenz-Produkt

Das Druck-Frequenz-Produkt, auch Doppelprodukt (Robinson, 1967)(138) genannt, errechnet sich aus dem Produkt von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz. ($RR_{\text{ syst }} \times HF : 10 =$ sogenannter Robinson-Index).

4.1. In Ruhe (Angaben in mmHg/min)

Vor Verum-Applikation errechnete sich ein Robinson-Index von 1013 ± 204 , der sich 2 h nach Applikation um 1.4 % auf 1027 ± 189 steigerte. 6 h pA kam es zu einem geringen Abfall von 0.9 % im Vergleich zum Ausgangswert auf 1005 ± 188 , der sich nach 12 h mit einem weiteren Abfall um 3.4 % im Vergleich zum Leerwert auf 982 ± 176 fortsetzte (Abb.31).

DRUCK-FREQUENZ-PRODUKT RUHE

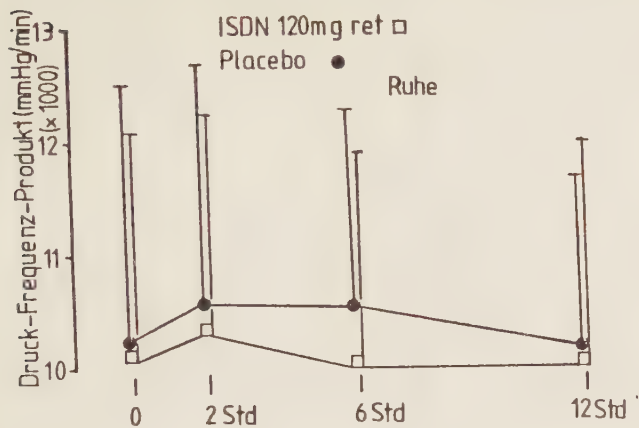


Abb. 31

DRUCK-FREQUENZ-PRODUKT BELASTUNG

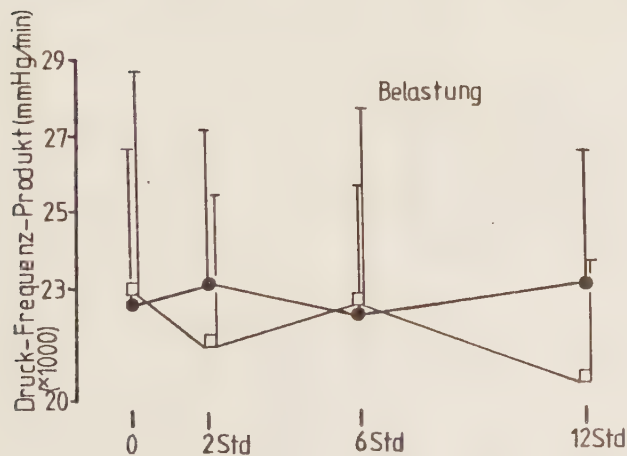


Abb. 32

Im Placebovergleich ergab sich am Nullwert eine Differenz von 6 mmHg/min (0.6%), 2 h pA eine Indexdifferenz von 30 mmHg/min (2.9%), die sich 6 h pA auf 41 mmHg/min steigerte und 12 h pA mit 28 mmHg/min (2.7%) fast gleich blieb. Die Placebo-Indexwerte zeigten mit 1019 ± 237 vor Placeboapplikation, 1057 ± 217 2 h pA, 1046 ± 181 nach 6 h und 1010 ± 165 ebenfalls nur geringe Unterschiede.

4.2. Unter Belastung (Angaben in mmHg/min)

Als Ausgangswert vor Verum-Applikation (Abb.32) errechnete sich ein Index von 2291 ± 580 . 2 h pA kam es zu einem Abfall um 5.7 % auf 2161 ± 394 . Nach 6 h zeigte sich ein Abfall um 1.5 % im Vergleich zum Ausgangswert auf 2256 ± 520 . 12 h nach Verumeinnahme errechnete sich schließlich ein Index-Abfall von 13.5 % auf 2077 ± 308 . Der Placebovergleich ergab am Leerwert eine Differenz von 37 mmHg/min (1.7%). 2 h nach Applikation errechnet sich ein Differenzwert von 148 mmHg/min (6.4%). Dieser Steigerungseffekt wurde nach 6 h wieder deutlich abgeschwächt auf einen Differenzwert von 30 mmHg/min (1.3%). 12 h pA kam es dann zu einer maximalen Steigerung im Vergleich zum Ausgangswert von 245 mmHg/min (10.6%). Die Placebowerte zeigten mit 2254 ± 415 (0h), 2309 ± 416 (2h), 2226 ± 336 (6h) und 2322 ± 347 (12h) nur geringe Abweichungen vom Ausgangswert.

5. Angina Pectoris

5.1. Unter Placebo

Von den 18 untersuchten Patienten hatten 12 Patienten sowohl vor Applikation, als auch 2h, 6h und 12 h nach Applikation pektanginöse Beschwerden bei Belastung. Die übrigen 6 Patienten hatten während des 12-stündigen Untersuchungszeitraumes keine AP-Beschwerden bei Belastung.

5.2. Unter Verum

Diejenigen Patienten, die unter Placebo keine AP-Beschwerden entwickelten, waren auch unter der Wirkung von ISDN beschwerdefrei. Von den 12 Patienten mit AP-Symptomatik waren 8 Patienten (67%) bis zu 6 h beschwerdefrei. Nach 12 h aber war in Bezug auf die pektanginösen Beschwerden kein positiver Effekt mehr nachweisbar. Bei einem Patienten ergab sich nur eine 6 h Wirkung, ein Patient zeigte auch nach 12 h noch eine positive antianginöse Wirkung.

	VOR DER EINNAHME:			nach 2 STUNDEN:		
	Ruhe	Belastung		Ruhe	Belastung	
	Placebo	ISDN	Placebo	ISDN	Placebo	ISDN
Herzfrequenz (1/min):	77±14	75±14	137±21	131±24	79±11	88±14 *
system. RR (mmHg):	132±13	136±13	165±16	175±25	134±16	117±12 **
Druck-Frequ. Produkt: (mmHg/minx1000)	10.2±2.4	10.1±2.0	22.5±4.2	22.9±5.8	10.6±2.2	10.3±1.9
Diastol. RR (mmHg):	81±13	84±11	104±26	111±33	84±9	75±11 *

	nach 6 STUNDEN:			nach 12 STUNDEN:		
	Ruhe	Belastung		Ruhe	Belastung	
	Placebo	ISDN	Placebo	ISDN	Placebo	ISDN
Herzfrequenz (1/min):	77±12	86±12 *	137±19	139±17	73±11	77±11
system. RR (mmHg):	136±13	116±13 **	164±16	163±28	138±16	127±15 *
Druck-Frequ. Produkt: (mmHg/minx1000)	10.5±1.8	10.0±1.9	22.3±3.4	22.6±5.2	10.1±1.6	10.0±2.0
Diastol. RR (mmHg):	82±11	75±13	89±13	98±32	87±10	79±13 *

Bei den restlichen 2 Patienten (17%) zeigte sich weder nach Placeboeinnahme, noch nach Nitratgabe während des 12-stündigen Untersuchungsintervalls eine Abnahme der AP-Symptomatik.

Somit ergibt sich folgende zeitliche Aufteilung für maximale Belastungsstufen: (Abb.56)

12 Patienten mit AP-Symptomatik sowohl unter Placebo, als auch unter Verum (entspricht 67% der Gesamtzahl der Patienten).

-Vor Applikation von ISDN hatten 12 Patienten AP-Beschwerden

-2 h pA hatten davon: 3 Patienten immer noch Beschwerden (25%)

9 Patienten keine Beschwerden mehr (75%)

-6 h pA klagten nur noch 2 Patienten über Beschwerden (17%)

10 Patienten waren beschwerdefrei (83%)

-12 h pA nach Kapseleinnahme zeigten fast alle Patienten wieder pectanginöse Beschwerden (11 Patienten, entsprechend 92%). Nur 1 Patient war beschwerdefrei (8%).

Für maximale vergleichbare identische Belastungsstufen ergibt sich bis auf den 2-h-Wert das gleiche Bild. Am 2-h-Wert waren 10 Patienten beschwerdefrei (83%) und nur 2 Patienten (17%) zeigten pectanginöse Beschwerden.

6. Arbeitskapazität

6.1. Gesamtarbeitskapazität

Unter Arbeitskapazität versteht man das Produkt aus geleisteter Wattzahl und Dauer der Leistung in Minuten ($\text{Watt} \times \text{Minute}$). Die Belastungsdauer pro Belastungsstufe betrug 3 Minuten, die Belastungsstufen wurden jeweils um 30 Watt erhöht. Berechnet wurden alle geleisteten Belastungsstufen und zu einer Gesamtarbeitskapazität für jede einzelne Ergometeruntersuchung zusammengefaßt (Abb.34). Danach ergab sich am Verumtag vor Applikation ein Wert von $534 \pm 325 \text{ Watt} \times \text{Minuten (wm)}$, der sich 2 h später (pA) auf $660 \pm 361 \text{ wm}$ (32%) steigerte, 6 h nach Applikation mit $615 \pm 307 \text{ wm}$ (24%) fast konstant blieb und 12 h nach Kapseleinnahme mit $567 \pm 283 \text{ wm}$ (13%) einen kaum mehr vorhandenen Effekt zeigte. Im Vergleich zu Placebo ergab sich vor Kapseleinnahme eine Leistungsabnahme von $12 \pm 101 \text{ wm}$ (2%). 2 h nach ISDN-Verabreichung erfolgte allerdings eine Leistungssteigerung um $51 \pm 161 \text{ wm}$ (18%), die 6 h pA mit $56 \pm 173 \text{ wm}$ (22%) konstant bestehen blieb und nach 12 h mit $28 \pm 227 \text{ wm}$ (17%) etwas rückläufig war (Abb.35).

ARBEITSKAPAZITÄT

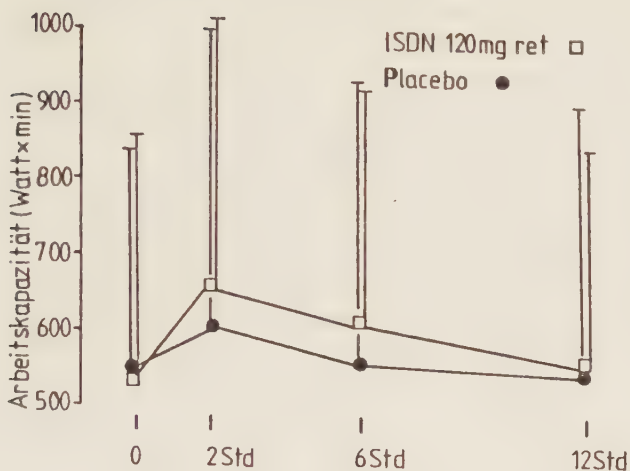


Abb. 34

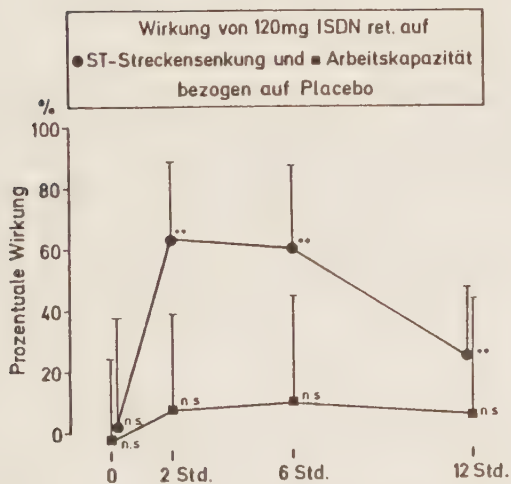


Abb. 35

Unter Placebo konnte mit 546 ± 328 wm vor Placebogabe, 609 ± 399 wm (12%) 2 h nach Einnahme, 559 ± 379 wm (4%) 6 h pA und 539 ± 370 wm (0.2%) 12 h pA keine bedeutende Änderung der Arbeitskapazität festgestellt werden. Betrachtet man nur die 12 Patienten mit AP-Beschwerden, errechnen sich folgende Mittelwerte: Vor Verum-Applikation 504 ± 358 wm, 2 h nach Applikation zeigt sich eine Steigerung um 33.9 % auf 675 ± 424 wm, die nach 6 h auf einen Wert von 624 ± 351 wm (23.8%) abfällt und 12 pA mit 547 ± 298 wm (8.1%) fast aufgehoben ist. Im Placebovergleich ergibt sich am Nullwert eine Differenz von 8 wm (1.6%), 2 h pA zeigt sich eine Steigerung auf einen Differenzwert von 86 wm (14.6%), die nach 6 h auf einen Wert von 57 wm (10.1%) abfällt, um sich nach 12 h mit einem Differenzwert von 27 wm (5.2%) wieder dem Ausgangswert zu nähern. Die Placebowerte zeigen mit 512 ± 354 wm als Ausgangswert und 589 ± 460 wm (2h), 567 ± 442 wm (6h) und 520 ± 422 wm (12h) ebenfalls eine, wenn auch schwach ausgeprägte, Steigerung der Arbeitskapazität.

6.2. Arbeitskapazität bis Auftreten erster AP-Symptomatik

Zur Auswertung kamen 12 Patienten mit AP-Symptomatik. Danach ergab sich im Vergleich zu Placebo vor Kapseleinnahme eine Differenz von 19 ± 65 wm (0.9%). Nach 2 h waren von den 12 Patienten 9 beschwerdefrei, bei den restlichen 3 Patienten kam es zu einer Leistungsdifferenz zu Placebo von 633, 27 und 105 wm. Es konnte also nur in einem Fall die Leistung entscheidend gesteigert werden. Nach 6 h war der Patient mit guter Leistungssteigerung ebenfalls beschwerdefrei, einer der beiden anderen Patienten verbesserte seine Leistungsdifferenz zu Placebo von 27 auf 153 wm und der andere Patient von 105 auf 217 wm. 12 h nach Applikation war nur mehr 1 Patient beschwerdefrei. Von den übrigen 11 Patienten zeigten 3 Patienten keine Unterschiede mehr zwischen Placebowert und Verumwert. Nur bei 4 Patienten zeigte sich noch ein deutlicher Effekt von mehr als 160 wm. Im Schnitt ergab sich somit bei 11 Patienten eine Differenz von 142 ± 240 wm im Vergleich zum Placebowert.

7. Vergleich ISMO 20 mg (aus UTN) mit ISDN retard 120 mg

Verglichen wurden hierbei die Leerwerte mit den 2 h-Werten.

7.1. In Ruhe

7.1.1. Systolischer Blutdruck

Als Differenz zwischen Leerwert und 2-h-Wert ergab sich für ISMO ein Wert von 12 ± 9 mm Hg gegenüber 20 ± 9 mm Hg für ISDN (Abb.36). Für die Differenz zwischen den beiden Leerwerten zeigte sich ein geringer Wert von 3 ± 10 mm Hg, für die Differenz der 2-h-Werte ein Wert von 11 ± 10 mm Hg, wobei der größere blutdrucksenkende Effekt auf seiten des ISDN lag. ISDN senkte somit im Schnitt um 8 ± 13 mm Hg mehr den systolischen Blutdruck 2 h nach Einnahme der Medikation.

7.1.2. Diastolischer Blutdruck

Nach Einnahme von ISMO ergab sich 2 h pA ein Druckunterschied von 2 ± 5 mm Hg (Abb.37), bei ISDN-Applikation ein Unterschied von 10 ± 10 mm Hg. Die Leerwerte untereinander zeigten mit 3 ± 10 mm Hg keinen wesentlichen Unterschied. Die 2-h-Druckwerte waren unter ISDN um 5 ± 10 mm Hg niedriger. Die drucksenkende Wirkung war somit unter ISDN um durchschnittlich 8 ± 14 mm Hg größer.

7.1.3. Herzfrequenz

2 h nach Applikation von ISMO ergab sich eine Herzfrequenzsteigerung von 2 ± 11 /min (Abb.39), 2 h nach ISDN-Applikation eine Steigerung von 14 ± 13 /min. Vergleicht man die Leerwerte untereinander zeigt sich unter ISMO eine um 4 ± 9 /min höhere Frequenz, beim Vergleich der 2-h-Werte zeigt das ISDN eine um 8 ± 13 /min größere Frequenz als ISMO. Die Frequenzsteigerung ist also unter ISDN im Durchschnitt um 11 ± 15 /min größer.

7.2. Unter Belastung

7.2.1. Systolischer Blutdruck

Unter Belastung zeigt sich bei ISMO-Einnahme 2 h pA ein Druckabfall von 4 ± 21 mm Hg (Abb.36), bei ISDN-Einnahme ein Abfall von 17 ± 22 mm Hg. Die Leerwerte unterscheiden sich um 12 ± 36 mm Hg, wobei unter ISDN die höheren Werte gemessen wurden.

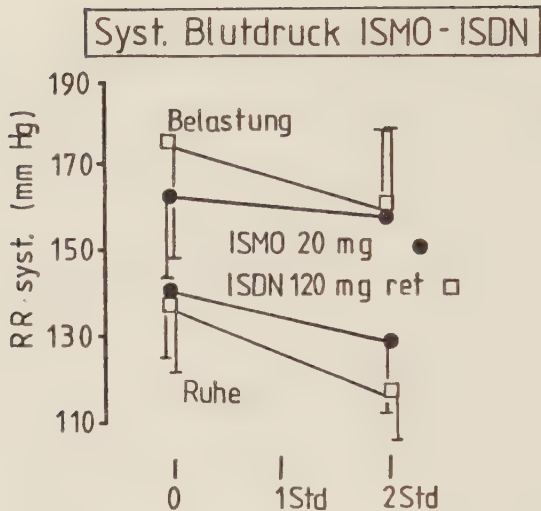


Abb. 36

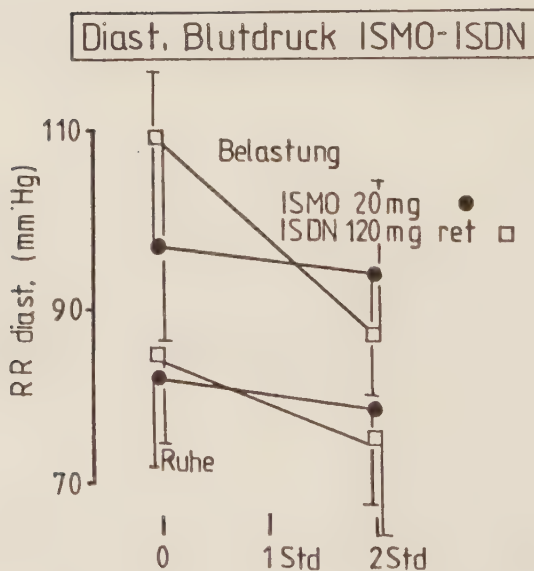


Abb. 37

Die 2 h Werte waren mit einem Wert von 0.4 ± 18 mm Hg fast identisch. Die drucksenkende Wirkung war demzufolge unter ISDN um 13 ± 34 mm Hg größer.

7.2.2. Diastolischer Blutdruck

Die 2 h Messwerte von ISMO und ISDN (Abb.37) unterschieden sich mit einer Drucksenkung von 3 ± 19 mm Hg und 23 ± 33 mm Hg recht deutlich voneinander. Der Vergleich der Nullwerte untereinander zeigte unter ISDN einen um 14 ± 37 mm Hg höheren Druckwert als unter ISMO. Im Vergleich der 2-h-Werte war der Druck unter ISDN um 5 ± 16 mm Hg niedriger. Der Druck unter ISDN wurde somit um 20 ± 44 mm Hg mehr gesenkt, als unter ISMO.

7.2.3. Herzfrequenz

Bei Betrachtung der Wirkung von ISMO auf die Herzfrequenz (Abb.39) zeigt sich 2 h nach Kapsleinnahme eine Frequenzzunahme von 3 ± 10 /min, nach ISDN eine Zunahme von 7 ± 21 /min. Die Leerwerte zeigen mit 3 ± 16 /min zugunsten von ISMO keinen wesentlichen Unterschied. Auch die 2-h-Werte liegen mit einer Differenz von 2 ± 14 /min diesmal zugunsten von ISDN eng beieinander. Es ergibt sich folglich unter ISDN eine um durchschnittlich 4 ± 15 /min höhere Frequenz als unter ISMO.

7.3.4. ST-Streckensenkung

Hier läßt sich 2 h nach Applikation von ISMO eine Verringerung der ST-Streckensenkung von 1.2 ± 0.7 mm (Abb.38), nach ISDN eine Verringerung von 1.6 ± 0.6 mm feststellen. Beim Vergleich der Leerwerte ergibt sich unter ISDN eine um 0.2 ± 0.8 mm geringere ST-Senkung, als unter ISMO. Beim Vergleich der 2-h-Werte hat ISDN einen um 0.6 ± 0.9 mm besseren Effekt als ISMO. Insgesamt reduziert also ISDN im Schnitt um 0.4 ± 0.9 mm mehr die ST-Streckensenkung, als ISMO.

ST-Streckensenkung ISMO-ISDN

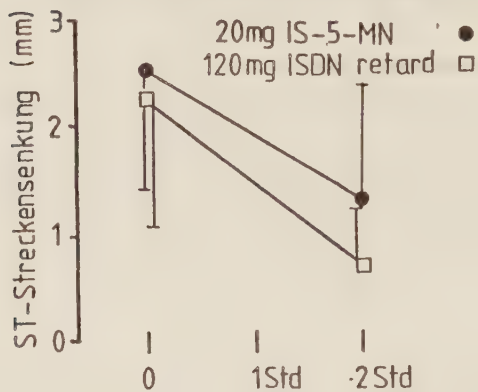


Abb. 38

Herzfrequenz ISMO-ISDN

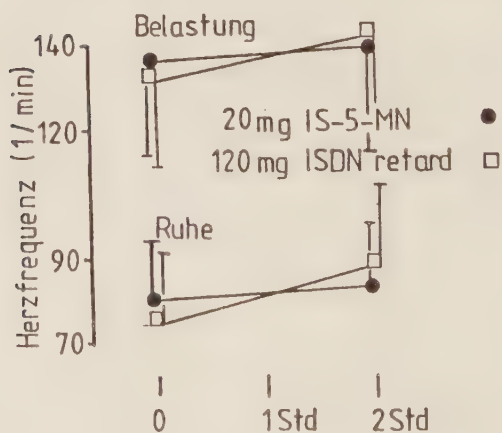


Abb. 39

Diskussion

Teil A: Langzeit-EKG

1. Die stumme Myokardischämie

Die Myokardischämie stellt in der klinischen Praxis ein sehr häufiges und in seinen Folgen oft recht ernstes, zum Teil sogar lebensbedrohliches Krankheitsbild dar. Per definitionem handelt es sich bei der Myokardischämie um ein Mißverhältniss zwischen Sauerstoffangebot (Myokarddurchblutung) und Sauerstoffbedarf, welcher bestimmt ist durch die Vorlast, die Nachlast, die Kontraktilität und die Herzfrequenz. Zu einer Ischämie kommt es nun einerseits durch die Einengung (81) bzw. Verschuß von Koronararterien, was wiederum Gewebeschaden oder Gewebsnekrosen mit Narbenbildung zur Folge hat, zum anderen durch vermehrte Arbeitsbelastung des Herzens, das bei gesteigertem Sauerstoffbedarf nicht mehr adäquat mit Sauerstoff versorgt wird, was z.B. bei Belastungstests diagnostisch genutzt wird. Besondere Bedeutung kommt den gehäuften ischämischen Episoden zu, die zusammen einen kumulativen, schädigenden Effekt bewirken. So konnten Geft et al. (79) zeigen, daß zum einen eine Ischämie für eine bestimmte Dauer bestehen muß, um Gewebsschaden zu verursachen, zum anderen das minderperfundierte Gewebe eine gewisse Erholungszeit braucht, in der sich seine Funktion wieder normalisiert. Wenn also ischämische Episoden kurz aufeinanderfolgen, ohne daß sich das Myokard erholen kann, erfolgt eine zunehmende Schädigung des Gewebes bis zu einem irreversiblen Punkt oder bis zur Nekrose.

Klinische Relevanz besitzen diese Untersuchungsergebnisse bei Patienten mit häufigen ischämischen Episoden. Als mögliche Folgen von Gewebsnekrosen treten vor allem Verschlechterung der Pumpfunktion und Aneurysmen des vernarbten Myokardareals auf.

2. Die Rolle der Angina Pectoris in der Ischämiediagnostik

Ein wichtiges Leitsymptom der Myokardischämie ist die Angina Pectoris. Sie ist als Kontrollparameter für medikamentöse und chirurgische Therapie allgemein eingeführt. Die Angina Pectoris (AP) kann allgemein als Warnsignal gesehen werden, um weiteren, möglicherweise verhängnisvollen Schaden vom Myokard abzuwenden. Bei einer Anzahl von Patienten laufen allerdings ischämische Attacken ohne AP oder AP-ähnlichen Symptomen ab (46,99,65 Tab 1/2, 8, 45 Tab 1). Man spricht dann von einem sogenannten defekten Warnsystem (45). Bei Patienten, die gelegentlich asymptomatisch sind, wird ein inkompletter Defekt, bei Patienten ohne jegliche Symptomatik, ein kompletter Defekt in Betracht gezogen.

Ogleich aber die Beseitigung von AP-Beschwerden ein wichtiges Ziel der klinischen Therapie ist, bleibt somit die Frage offen, ob die Angina Pectoris überhaupt die Schwere der zugrundeliegenden koronaren Veränderungen wiedergibt. In einer übersichtsarbeit (156) gibt Silber die Sensitivität von Brustschmerz bei chronischer, stabiler, belastungs-induzierbarer Angina Pectoris und koronarangiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung (KHE) mit einem Wert von 85 % , die Spezifität mit einem Wert von 90 % an. Das bedeutet, daß 15 % der Patienten mit KHE überhaupt keine AP-Beschwerden angeben. Somit läßt sich mit der AP-Diagnostik eine KHE weder mit Sicherheit nachweisen noch ausschließen, sondern nur als Wahrscheinlichkeit angeben. Ein weiterer wesentlicher Nachteil der AP als diagnostisches Hilfsmittel liegt darin, daß sich die Diagnose der Angina Pectoris ausschließlich auf subjektive anamnestische Angaben des Patienten stützt. Daraus ist ersichtlich, daß die Angina Pectoris ein unzuverlässiges Warnsystem darstellt. Myokardischämien und sogar Myokardinfarkte können klinisch stumm verlaufen. Man spricht dann allgemein von stummen oder asymptomatischen Ischämien bzw. Infarkten (45,103). Daher besteht für gewisse Patienten mit KHE, die wiederholt stumme Myokardischämien (SMI) erleiden, ein erhöhtes Risiko für ernstliche Herzattacken (45). Der Grund liegt im oben erwähnten kumulativen Effekt gehäufte ischämischer Episoden, sodaß bei einer Anzahl von KHE-Patienten die Erstmanifestation ihrer Erkrankung als plötzlicher Herztod oder als Herzinfarkt in Erscheinung tritt (146).

Was ist nun stumme Myokardischämie? Oft wird Angina Pectoris und Myokardischämie gleichbedeutend gebraucht, wobei jedoch die AP die Manifestation der Ischämie darstellt, andererseits AP und AP-Äquivalente nicht notwendigerweise ischämische Episoden begleiten müssen. Definitionsgemäß liegt eine stumme Myokardischämie (SMI) vor, wenn bei koronarangiographisch nachgewiesener KHE anhand objektiver Ischämieparameter eine Myokardischämie nachgewiesen wird, ohne daß der Patient dabei AP-Schmerz verspürt. Warum Episoden myokardialer Ischämien einmal asymptomatisch verlaufen und einmal nicht, ist unklar (111,70,148,46).

Als mögliche Ursachen kommen in Frage:

- eine unterschiedliche Ischämieausbreitung im Myokard (42,35,47,45)
- Änderungen in der Schmerzwahrnehmung und Schmerzschwelle (64,66)
- denervierende Prozesse z.B. nach Herzoperationen (134,18),
diabetische Neuropathie (41,68,1,43), Zerstörung der Nervenendigungen durch Infarkt
- unterschiedliches Ausmaß der Dauer und des Schweregrades der Ischämie (37,44,42)
- Psychologische Verleugnung und Einfluß sozialer Normen bezüglich Annehmbarkeit von Symptomen.

Angina Pectoris stellt somit einen komplexen Vorgang dar, der sowohl metabolische, humorale, neurologische, als auch psychologische und soziale Faktoren miteinbezieht.

Um Angaben über die Häufigkeit und Prognose stummer Myokardischämien machen zu können, ist eine Differenzierung nach der Symptomatik notwendig.

Cohn schlägt dazu eine Einteilung in 3 Typen vor: (48,49)

Typ 1: Total asymptomatisch (noch nie AP verspürt, Ischämie als Zufallsbefund)

Typ 2: Zustand nach Myokardinfarkt (Infarkt bereits abgelaufen, KHE sicher)

Typ 3: Angina Pectoris mit zusätzlichen stummen ischämischen Episoden.

Zusammenfassend ergibt sich eine Häufigkeit stummer Myokardischämie beim Typ 1 von 3 % , beim Typ 2 von 20 % und beim Typ 3 von 50 % . Prognostisch zeigen sich für die 1-Jahresmortalität bei Typ 1 ein Wert von ca. 0,5 % , bei Typ 2 ein Wert von 27 % und für Typ 3 liegen noch unzureichende Daten vor (161).

Die auslösenden Faktoren entsprechen grundsätzlich denen der Angina Pectoris. So z.B. bei Ergometrie oder spontan oder aber durch verschiedene andere Faktoren. So wurde in mehreren Arbeiten über stumme ischämische Episoden bei psychischer Belastung (55), beim Zigarettenrauchen (56), sowie unter Alltags-tätigkeit wie Gehen, Essen etc. berichtet (141,147).

Unter Alltagsbedingungen sind stumme ischämische Episoden 3-4 mal häufiger als AP-Anfälle (161,65). Weiterhin zeigen SMI-Episoden eine deutliche Tagesperiodik, wobei tagsüber mehr Episoden vorkommen als nachts mit der größten Häufigkeit zwischen 6 Uhr und 14 Uhr (7,125) bzw. zwischen 12 Uhr und 18 Uhr (57). Nächtliche Episoden zwischen 24 Uhr und 6 Uhr sind mit 10% der Gesamt-episodenzahl eher selten (57,126) (Abb.41 nach Deanfield (57): Von 1934 Episoden im LZE waren 1373 asymptomatisch, nachts deutlich weniger Episoden). Ein Zusammenhang zwischen dieser circadianen Rhythmik und einer tageszeitlichen Häufung von Herzinfarkten konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Der sichere Nachweis der Myokardischämie stellt ein schwieriges, z.T. kontrovers diskutiertes Problem dar. Diskussionsvoraussetzung ist allerdings die Annahme, daß es sichere, objektive Indikatoren myokardialer Ischämie gibt, die mit dem Auftreten von Symptomen korrelieren. Aufgrund der unterschiedlichen Auswahl der Nachweismethoden ergeben sich z.B. bei der Durchsicht der Literatur über die Häufigkeit der stummen Myokardischämie deutliche Unterschiede (45 Tab 1). Als Indikatoren myokardialer Ischämie gelten derzeit Wandbewegungen des linken Ventrikels, Perfusionsstörungen des Myokards, Störungen des Laktatmetabolismus, Störungen der elektrischen Erregungsausbreitung im Myokard und Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion.

Folgende technische Nachweismethoden stehen dabei zur Verfügung:

Zur Beurteilung der Wandbewegung eignet sich zum einen die Kontrastmittel-ventrikulographie bei Herzkatheterisation, zum anderen die 2-dimensionale Echokardiographie (vor allem zur Beurteilung des Interventrikularseptums bei LAD-Stenose) (61,173).

Perfusionsstörungen des Myokards lassen sich mittels Thallium-201-, oder Rubidium-82-Szintigraphie als relative Minderspeicherung nach Belastung im Vergleich zu einer Ruheaufnahme nach Belastung nachweisen.

Autoren		Patientenauswahl	Patienten n	Unter- suchungs- tage pro Patient	Patienten mit Episoden	Episoden		
						mit ST- Hebung	mit ST- Senkung	schmerz- haft (%)
Stern et al.	1975	koronare Herzkrankheit	50	1	32	1	38	-
Kennedy et al.	1976	koronare Herzkrankheit NYHA I/II	166	2	26	0	161	16
Schang et al.	1977	koronare Herzkrankheit	20	5.5	-	0	411	25
Selwyn et al.	1978	koronare Herzkrankheit positive Ergometrie	50	-	-	0	703	16
Brassbrmann et al.	1980	koronare Herzkrankheit positive Ergometrie	30	-	-	306		20
Cocco et al.	1982	koronare Herzkrankheit stabile Angina pectoris	40	3	22	142	374	50
Deanfield et al.	1983	koronare Herzkrankheit taglich Angina pectoris positive Ergometrie	20	22	20	0	1934	24
v. Arnim et al.	1983	vor Koronarographie	296	1	70	56	165	34
Nademanee et al.	1982	positive Episoden	22	-	22	275		33
Maseri et al.	1978	Variant-Angina pectoris	138	27	138	5409	660	32
Araki et al.	1983	Variant-Angina pectoris	26	2	26	364	-	21
Waters et al.	1984	Variant-Angina pectoris	13	2	19	104	39	22
Biagini et al.	1982	instabile Angina pectoris	11	8	11	180	73	12
Nademanee et al.	1982	instabile Angina pectoris	30	-	24	212	166	28
v. Arnim et al. (unveröffentlicht)		instabile Angina pectoris	28	2	12	48	32	30

Abb. 40

TAGESSCHWANKUNGEN STUMMER ISCHÄMISCHER EPISODEN

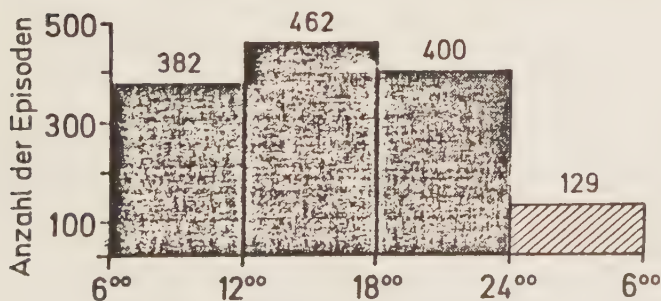


Abb. 41

Ischämische Minderspeicherungen aufgrund von Koronarstenosen verschwinden einige Stunden nach Belastung, Minderspeicherungen aufgrund von Infarkten bleiben bestehen. Kürzlich gelang es Deanfield et al. (59,60) sogar asymptotische ischämische Episoden mittels Rubidium-82-Szintigraphie nachzuweisen.

Belastungsinduzierte Störungen des Laktatmetabolismus lassen sich durch die sehr exakte Methode der Positronen-Emissions-Computertomographie darstellen.

Die Pumpfunktion läßt sich mit Hilfe der Technetium-99m-Ventrikulographie als globale und regionale Pumpfunktion in Ruhe und während Belastung angeben. Weitere Möglichkeiten stellen die Kontrastmittelventrikulographie bei Herzkatheterisation und die Echokardiographie dar, wobei es mit letzterer Methode aufgrund schwieriger Untersuchungstechnik sehr schwierig ist vergleichbare, zuverlässige Ergebnisse zu erhalten.

Zur Beurteilung von Störungen der Erregungsausbreitung im Myokard stehen grundsätzlich 2 Methoden zur Verfügung. Zum einen das Belastungs-EKG, bei dem durch das Provozieren einer Belastungsischämie eine Änderung des Stromkurvenverlaufes erreicht wird, wobei sich allerdings keine exakten Aussagen über das Ausmaß einer Myokardischämie bzw. einer Koronarerkrankung machen lassen (158). Zum anderen steht das Langzeit-EKG zur Verfügung, bei dem der Stromlinienverlauf luckenlose Informationen über 24 Stunden liefert.

3. Die Rolle des Langzeit-EKG in der Ischämiediagnostik

Das LZE zeichnet Stromkurvenverläufe kontinuierlich über längere Zeiträume auf. Als typische Störungen des Stromkurvenverlaufs bei Ischämie gelten hierbei: (46)

1. ST-Senkungen mit positiver T-Welle (subendokardiale Ischämie)
2. ST-Hebungen (vasospastische Angina und schwere transmurale Ischämie)
3. Umkehrung einer negativen T-Welle (Pseudonormalisierung, Zeichen einer schweren Ischämie).

Dabei ist zwischen ST-Änderungen einerseits und T-Wellen andererseits genau zu unterscheiden, da sowohl T-Wellen-Änderungen (58), als auch ST-Hebungen als physiologische Normvarianten vorkommen. Dagegen kommen ST-Senkungen bei Herzgesunden sehr selten vor (58,127). Weitere physiologische Änderungen des Stromkurvenverlaufes entstehen durch Änderungen der Körperlage (58) oder durch Hyperventilation (128,85). Ein wichtiges Kriterium in der Ischämiediagnostik ist der Beginn, das Ende (abrupt oder schleichend) und die Dauer ischämischer Episoden im EKG (69,60,67,12).

Für die Diagnostik stehen, wie oben erwähnt, eine Reihe von Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Gemeinsamer Nachteil all dieser Methoden ist, daß sie ihre Informationen lediglich über einen relativ kleinen Untersuchungszeitraum liefern können. Veränderungen, die nur sporadisch auftreten entgehen somit der Beobachtung. Folglich liegt das wichtigste Einsatzgebiet des LZE in der Dokumentation spontaner ischämischer Episoden, die nicht durch Belastung provozierbar sind, tageszeitliche Schwankungen zeigen und asymptomatisch verlaufen, d.h. vor allem instabile AP, Variant Angina und stumme Myokardischämie. Von klinischer Bedeutung ist die Identifizierung von Patienten mit vasospastischer Komponente der AP, da hier unterschiedliche Wege sowohl der medikamentösen (93,6), als auch der operativen Therapie (20,168) beschritten werden. Darüberhinaus trug der Einsatz des LZE wesentlich zum besseren Verständnis und zur Charakterisierung des Krankheitsbildes der Variant Angina (124) (Episoden von ST-Hebungen verursacht durch Koronarspasmus) bei. So gelang es Maseri et al. einen Zusammenhang zwischen Koronarspasmus, verminderter Myokarddurchblutung, Funktionseinbuße, EKG-Veränderung und Schmerz herzustellen (109,110).

Es besteht aber bei Variant Angina eine hohe Tag-zu-Tag-Variabilität (9,60), weshalb mehrtägige Untersuchungen nötig wären und so der technische und finanzielle Aufwand erheblich gesteigert wäre. Die Methode fällt somit als reine Screening-Methode aus. Fortschritte brachte das LZE allerdings beim Studium des Tagesverlaufs der Variant Angina. Es zeigte sich eine Tagesrhythmik mit Häufung der Episoden in der späten Nacht und in den frühen Morgenstunden (110,7,10,182). Des weiteren ließen sich anhand von simultan durchgeführten EEG-Untersuchungen Zusammenhänge mit Schlafstadien erkennen (106).

Klinisch bedeutsam ist auch die Aufzeichnung gehäufter ischämischer Episoden. In mehreren Einzelfällen konnte die Entstehung eines Myokardinfarktes aufgezeichnet werden (11,60). Voraussetzungen meist eine kurzfristige oder längerdauernde Häufung ischämischer Episoden, die zunächst reversibel waren, und nach dem Infarkt als ST-Hebung bestehen blieben.

V.Arnim berichtet in einer Übersichtsarbeit aus Ergebnissen mehrerer Studien, daß im Durchschnitt nur 1/3 bis 1/4 der ischämischen Episoden im LZE als schmerzhaft empfunden werden (8)(Abb.40). Die Bedeutung asymptomatischer Ischämien geht aus der Anzahl stummer Infarkte hervor. So wurden z.B. in der Framingham-Studie (107) bei 708 von 5127 Patienten zufällig im Routine-EKG ein abgelaufener Infarkt entdeckt, wobei bei 15 % der Patienten keinerlei Symptomatik rückblickend zu erfragen war. Die Aufdeckung solcher stummer Episoden stellt demzufolge einen wesentlichen Vorzug dieser Methode dar. Die Aufzeichnung tageszeitlicher Schwankungen ischämischer Episoden stellt ein weiteres Aufgabengebiet des LZE dar, aus dem, wie bereits erwähnt, wichtige Informationen für die Therapie und die Prognose gezogen werden können.

Schließlich findet das LZE, neben Belastungs-EKG und subjektiver Einschätzung der Anfallshäufigkeit durch Angina Pectoris, auch Anwendung in der Beurteilung medikamentöser und chirurgischer Therapie. Dabei finden sich im LZE nicht nur eine Abnahme symptomatischer Episoden, sondern vor allem eine drastische Abnahme asymptomatischer Episoden unter Therapie (93,6,104).

Weitere Anwendungsgebiete liegen in der Untersuchung von Patienten mit physischen Einschränkungen, die für Fahrrad-, und Laufbandergometrie ungeeignet sind und bei der Untersuchung von Patienten, deren Beschwerden nur schwer reproduzierbar sind (52,92).

3.1. Kann das Langzeit-EKG die ST-Strecke richtig erkennen?

Als erster wichtiger Punkt stellt sich die Frage der Elektrodenlokalisierung. Die Elektrodenlokalisierung in Bezug zur Lage des ischämischen Bezirks ist möglicherweise ein wichtiger Faktor für die Sensitivität des Holter-EKG (35,67). Dabei zeigte sich V 5 als beste Elektrodenposition (22). Nachteil dieser Lokalisation ist, daß inferiore und posteriore Ischämien des linken Ventrikels nicht dargestellt werden (52,35).

Bei dem in dieser Untersuchung verwendeten System stand nur ein Kanal zur Analyse der ST-Strecke zur Verfügung. Bei Verwendung von mindestens 2 Ableitungen kann nach Untersuchungen von Tzivoni (180) und auch Biagini (21) die Sensitivität bzgl. Aufdeckung myokardialer Ischämien aufgrund besserer Erkennung von Änderungen in anterioren oder inferioren Wandbezirken um mindestens 10 % gesteigert werden. Weiterhin konnten unipolare Ableitungen in Standard-Belastungs-EKGs ihre Überlegenheit gegenüber bipolaren Ableitungen bei der Aufdeckung von ST-Streckenveränderungen nachweisen (73). Aus diesem Grund wäre die Entwicklung von unipolaren Ableitungen und die simultane Analyse von mindestens 2 Kanälen wünschenswert.

Als Kritik zur 2-kanaligen Ableitung wäre anzuführen, daß aus diesen 2 Kanälen möglicherweise unterschiedliche Ergebnisse entstehen, die wiederum einen dritten Kanal zur Kontrolle notwendig machen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist das technische Problem der exakten Darstellung der ST-Strecke im LZE. Es gibt grundsätzlich 2 Möglichkeiten das EKG-Signal aufzuzeichnen:

Zum einen mittels Amplitudenmodulation, zum anderen mittels Frequenzmodulation, wobei hier das Problem der ST-Streckendarstellung in der benötigten niedrigen Frequenzantwort liegt, da sich die horizontale ST-Strecke als langsame Kurvenänderung im theoretischen Frequenzbereich von 0 Herz bewegt und die R-Zacke sich als schnelle Änderung im Bereich hoher Frequenzen bewegt. Somit wäre zur exakten Messung der ST-Strecke eine möglichst niedrige Frequenzantwort des Recorders zu fordern. Die American Heart Association (AHA) fordert dabei eine untere Frequenzantwort von 0.05 Hz und eine obere Frequenzantwort von 100 Hz (121). Viele Herstellerangaben behaupten diesen Standard zu erreichen.

Bei genauer Überprüfung dieser Angaben zeigte sich jedoch, daß sich diese Angaben nur auf die Recorderverstärker und nicht auf das gesamte Recorder-, und Wiedergabesystem bezogen (29,19).

Diese Anforderungen konnten von älteren Geräten nicht erfüllt werden (84), welche teilweise eine untere Frequenzantwort von nur 0.5 Hz erreichten. Bereits 1966 wiesen Berson und Pipberger (17) auf die Probleme der exakten ST-Strecken-Messung hin und zeigten die nachteiligen Auswirkungen ungenügender Frequenzantwort auf die Darstellung der ST-Strecke auf. Ebenso berichteten Hinkle et al. (84) über die unzureichenden Ergebnisse bei der ST-Strecken-Messung bei einer älteren Version des AVIONICS-Systems. Einen wesentlichen Fortschritt brachte die Einführung frequenzmodulierter Geräte. Es konnte damit eine wesentliche Verbesserung der Abbildungstreue des ST-Segments erzielt werden (29). 1980 untersuchte Balasubramanian et al. (14) die Ausmaße der Verzerrung, die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des ST-Segments im direkten Vergleich an 2 FM-Recordern und 1 AM-Recorder. Dabei zeigte sich eine deutliche Überlegenheit des frequenzmodulierten (FM) Recorders in Bezug auf Reproduzierbarkeit des ST-Segments. 1982 untersuchte Bragg-Remschel (29) et al. die Frequenzantwort verschiedener Holter-Systeme (Recorder+Wiedergabeeinheit) mittels einer technisch erzeugten Sinuswelle mit einer konstanten Amplitude von 0.5 mV. Überraschenderweise konnte kein einziges System (weder frequenz-, noch amplitudenmoduliert) die von der AHA empfohlenen Richtwerte erfüllen (Abb.24). Man entdeckte dabei beträchtliche Störungen der Amplitudenabbildung aufgrund fehlender Linearität im unteren Frequenzbereich bei der Amplituden/Frequenzbeziehung mit einer Überschätzung der Amplituden. Weiterhin fand man mit Hilfe der Technik der Fourier-Analyse (29,176) bei vielen Systemen erhebliche Phasenverschiebungen, welche selbst bei idealer Amplituden-Wiedergabe beträchtliche Störungen der ST-Streckendarstellung verursachen können. 1985 untersuchte Tayler (176) mit Hilfe eines technisch erzeugten EKG-Signals mit definierten ST-Senkungen bis zu 10 mm die Beziehung zwischen der Amplituden/Phasen-Charakteristik verschiedener Systeme und der Wiedergabequalität der simulierten ST-Senkungen. Das Ergebnis war überraschend: 3 Systeme, die nicht die AHA-Anforderungen bzgl. Frequenzantwort erfüllten, zeigten eine exakte Wiedergabe des simulierten ST-Signals, wohingegen andere mit guter unterer Frequenzantwort und guter Linearität in der Amplituden/Frequenz-Beziehung das ST-Signal nicht mit zufriedenstellender Genauigkeit wiedergeben konnten.

Weiterhin zeigten fast identische Systeme bzgl. Amplituden-, und Phasencharakteristik ebenfalls bemerkenswerte Unterschiede in der Wiedergabequalität der simulierten ST-Strecke. 1986 schließlich fanden Lambert et al (98), daß sehr niedrige Frequenzen (unter 2 Hz) auf die exakte Wiedergabe der ST-Strecke keinen signifikanten Einfluß haben und somit die Amplituden-Charakteristik im niederen Frequenzbereich nicht die zentrale Rolle spielt, wie früher angenommen. In diesem Zusammenhang ist auch verständlich, warum moderne amplituden-modulierte Systeme die ST-Strecke ebenfalls exakt wiedergeben können. Es ist folglich wahrscheinlich für klinische Zwecke nicht nötig die AHA-Anforderungen zu erreichen.

Technisch erzeugte EKG-Signale und EKG-Signale vom Patienten sehen zwar gleich aus, enthalten aber möglicherweise verschiedene Frequenzen. So kann eine ST-Strecke, welche technisch durch eine gerade Linie mit 0 Hz simuliert werden kann, aus mehreren Frequenzen zusammengesetzt sein, die sich durch Überlagerung gegenseitig aufheben. Dies könnte erklären, warum horizontale ST-Strecken-Senkungen von Systemen exakt wiedergegeben werden, die eine Frequenz von 0 Hz nicht erfassen können.

Die beste Methode zur Überprüfung der verschiedenen Systeme im Bezug auf klinische Belange, ist der direkte simultane Vergleich von Holter und Standard-EKG, wobei hiermit die Komplexität obiger Probleme umgangen wird. Von klinischer Relevanz ist letztlich die Übereinstimmung der absoluten ST-Strecken-Werte von Holter und Standard-EKG. In der vorliegenden Untersuchung wurde erstmals diese Simultanableitung mit einem neuartigen Echtzeitgerät durchgeführt.

Mit der Einführung dieser Echtzeitsysteme wurde möglicherweise ein vielversprechender weiterer Schritt in der Ischämiediagnostik gemacht. Hierbei findet die Auswertung des EKG-Impulses bereits im Recorder in Echtzeitmessung statt, es werden also nur die Ergebnisse der Auswertung gespeichert. Hiermit wird ein etwaiger Informationsverlust durch Lesen vom Band und elektronische Verarbeitung und Codierung vermieden. Die klinische Wertigkeit dieses neuen Systems wird durch die vorliegende Untersuchung nachdrücklich belegt.

Bleibt die Frage, ob ST-Segment-Veränderungen tatsächlich eine myokardiale Ischämie anzeigen (50). Zu dieser Frage wurde erst kurzlich von Deanfield et al. (60,59) mit der derzeit exaktesten Methode für die Erkennung von Myokardischämien, der Szintigraphie mit Positronen emittierenden Radioisotopen, bekannt als Positronen-Emissions-Computer-Tomographie, ein eindrucksvoller Zusammenhang zwischen Myokardischämie, Schmerz und ST-Veränderungen hergestellt. Die neuen Holter-EKGs scheinen somit eine zuverlässige und gut reproduzierbare Methode zur Dokumentation auch kurzer ischämischer Episoden zu sein.

3.2. Störungen der EKG-Aufzeichnung durch Artefakte - ein lösbares Problem?

Neben den oben erwähnten Problemen der EKG-Signalverzerrung aufgrund technischer Unzulänglichkeiten des Aufnahmegerates, die vom Untersucher selbst nicht beeinflusst werden können, gibt es eine Reihe von möglichen Störquellen der EKG-Aufzeichnung, die vom Untersucher leicht behoben werden können und zu einer erheblichen Verbesserung der Aufnahmequalität beitragen. Balasubramanian et al. (14) beschäftigten sich eingehend mit der Frage, wie man Störungen des Stromkurvenverlaufs alleine beim Anlegen des EKG vermeiden kann und kamen dabei zu folgendem Ergebnis:

Artefakte entstehen am Berührungspunkt der Elektroden mit der Haut, durch lose Verbindungskabel und an der Verbindungsstelle zwischen Kabel und Recorder. Artefakte an Elektroden können ihre Ursache in der mangelhaften Hautpreparation, in Muskelbewegungen, schlechter Elektrodengelstabilität (überlagert oder ausgetrocknet), oder mangelhafter Elektrodenbefestigung haben. Absolut wichtig ist eine gute Hautvorbreitung, vor allem das Abrasieren von Brusthaaren, falls nötig. Danach sollte die Haut mit Alkohol fettfrei gemacht werden und die oberste Epidermisschicht an den Elektrodenpositionen abgeschliffen werden (manuell oder mit einem speziellen Schleifgerät). Zur Vermeidung von Muskelartefakten sollten die Elektroden möglichst über knöchernem Untergrund, der frei von größeren Muskelmassen ist, befestigt werden. Artefakte durch Kabelbewegungen können durch zugentlastende Pflasterfixierung oder einen elastischen Schlauchmullverband vermieden werden. Schließlich sollte noch auf eine feste Verbindung zwischen Kabeln und Recorder geachtet werden.

Bei Beachtung all dieser Maßnahmen sollte sich eine deutliche Verbesserung der Nulllinienstabilität ergeben.

3.3. Soll das LZE das Belastungs-EKG ersetzen?

Die Standardmethode zur Herstellung eines Zusammenhangs zwischen Brustschmerz und myokardialer Ischämie ist das Auftreten von ST-Senkung während ansteigender Belastung. Der Nutzen von Belastungs-EKGs bleibt aufgrund relativ schlechter Sensitivität und Spezifität umstritten.

Crawford et al. (52) fanden für das LZE eine Sensitivität von 62% , für die Ergometrie einen Wert von 67% , für die Spezifität Werte von 61% bzw. 70% . Bei Gesamtbetrachtung von Belastungs-EKG plus Holter-EKG ergibt sich eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 52% . Eine KHE war dabei jeweils koronarangiographisch gesichert. Silber fand nach Literaturdurchsicht eine mittlere Sensitivität des Belastungs-EKGs von 60% (158), errechnet an insgesamt ca. 7000 Patienten. Dabei wird die Aussagekraft des Belastungs-EKG von einer Vortestwahrscheinlichkeit, d.h. dem Vorhandensein von einem Mindestmaß anamnestischer Hinweise auf eine KHE abhängig gemacht. Das Belastungs-EKG ist somit keine wahllos einsetzbare Screening-Methode, sondern ein Verfahren, das eine wertvolle Entscheidungshilfe für die Indikationsstellung zur Koronarangiographie und zur Beurteilung einer medikamentösen oder chirurgischen Therapie (Bypass-OP) darstellt. Voraussetzung ist die genaue Kenntnis der diagnostischen Wertigkeit und klinischen Aussagemöglichkeiten, um dieses diagnostische Instrument sinnvoll einsetzen zu können (158).

Mit den neueren Holter-Systemen ist es möglich die ST-Strecke genau zu messen. Ein wesentlicher Nachteil des Langzeit-EKG im Vergleich zum Belastungs-EKG liegt vor allem in der geringeren Anzahl der Ableitungskanäle. Meistens werden 2 Kanäle verwendet im Vergleich zum Belastungs-EKG mit 12 Kanälen. Dadurch sind mit dem Belastungs-EKG wesentlich mehr Myokardareale der Untersuchung zugänglich. Ein weiterer Unterschied zum LZE besteht darin, daß sich eine ergometrische Untersuchung mittels Belastungsstufen und Belastungszeit standardisieren läßt und dadurch vergleichbar gemacht werden kann.

Als Maß für die erbrachte Ergometrieleistung läßt sich z.B. die Arbeitskapazität (Watt x Minute) angeben. Dies ist für das LZE nicht möglich. Das LZE kann das Belastungs-EKG nicht ersetzen, da es z.T. völlig andere und zusätzliche Informationen liefert, die vor allem in der langerdauernden Informationsaufzeichnung begründet liegen. Vielmehr stellt es ein Verfahren mit eigenem Anwendungsbereich dar, in dem es von keinem anderen Verfahren ersetzt werden kann.

3.4. Kann mit der Holter-Technik invasive Diagnostik vermieden werden?

Die Entwicklung nicht invasiver Techniken, die exakt eine KHE diagnostizieren können, wäre ein Idealziel laufender technischer Entwicklung. Damit könnten unnötige und z.T. mit erheblichem Risiko verbundene invasive Techniken eingeschränkt werden.

Als allgemein anerkannter Standard für die Diagnose der KHE gilt derzeit die Koronarangiographie. An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, daß es sich bei Diagnose KHE um eine anatomische Definition handelt. Zugrunde liegt eine stenosierende arteriosklerotische Koronarerkrankung, die erst ab einem bestimmten Grad der Lumeneinengung zu einer myokardialen Mangel durchblutung mit Schädigung des Herzmuskels und damit zur eigentlichen koronaren Herzerkrankung führt (97). Die Koronarangiographie ist also notwendig zur anatomischen Definition obstruktiver Läsionen in der Koronarzirkulation, stellt aber keinen Zusammenhang zwischen den funktionellen Auswirkungen und der zugrunde liegenden Läsion dar. Neben den Informationen über pathologisch, anatomische Veränderungen lassen sich darüber hinaus gleichzeitig weitere nützliche Informationen über die kardiale Situation erzielen, wie z.B. Kontrastmittelventrikulographie, Drucke in den Ventrikeln und großen Gefäßen bzw. Messung der Kapillardrucke, Sauerstoffsättigungswerte in den großen Gefäßen und darüber hinaus berechnete Werte wie z.B. Gefäßwiderstände, Schlagvolumen, Auswurffraktion und Sauerstoffkapazität. Die Koronarangiographie bietet somit wertvolle klinische Hinweise, die von keiner anderen Untersuchung geboten werden und kann mit den gleichzeitig möglichen Zusatzuntersuchungen auch Angaben über die Hamodynamik und die Pumpfunktion liefern.

Weder Belastungs-EKG, noch LZE können mit 100% Sicherheit eine KHE diagnostizieren oder ausschließen (52,158) und bei beiden Methoden kommen falsch positive Befunde als physiologische Normvarianten vor (58,127). Darüber hinaus kann auch keine exakte Aussage über das Ausmaß und die Schwere einer KHE gemacht werden (Anzahl erkrankter Gefäße bzw. Grad der Stenosierung) (158). Szintigraphische Methoden haben gegenüber der Koronarangiographie den Vorteil, eine Aussage über die Auswirkungen der obstruktiven Läsion und deren Ausmaß machen zu können. Auch mit dieser Methode läßt sich eine KHE weder sicher diagnostizieren noch ausschließen (164,165). Daraus wird aber klar, daß invasive Diagnostik trotz vorhandener Risiken keineswegs überflüssig geworden ist, da nichtinvasive Methoden zum einen eine immer noch relativ schlechte Sensitivität und Spezifität haben (eine Sensitivität von 90% z.B. bedeutet, daß von 100 Kranken immerhin 10 nicht als krank erkannt worden sind), zum anderen keine genauen Angaben über das Ausmaß und die Schwere der zugrundeliegenden Gefäßerkrankung (Verschluß, Stenosegrad) gemacht werden können, was vor allem wichtige Entscheidungshilfen vor Bypass-Operationen oder Ballondilationen geben könnte.

Nichtinvasive Verfahren können somit die Diagnose einer KHE einengen und die Folgen einer KHE dokumentieren und dadurch die invasive Diagnostik auf ein absolut notwendiges Mindestmaß reduzieren, aber keinesfalls ersetzen.

4. Wirtschaftliche Aspekte der Ischämiediagnostik

4.1. Rechtfertigt die stumme Myokardischämie den diagnostische Aufwand ?

Die Aufdeckung stummer ischämischer Episoden stellt eines der wichtigsten Aufgabengebiete der Holter-Technik dar. Die genaue Verbreitung und Häufigkeit der stummen Myokardischämie ist unbekannt. Wie bereits erwähnt muß jedoch mit einer Häufigkeit von etwa 70% der Gesamtepisoden gerechnet werden. Stumme ischämische Episoden laufen solange unerkannt ab, bis eine tödliche Attacke auftritt oder bei einer Routineuntersuchung zufällig Zeichen eines abgelaufenen Infarktes gefunden werden. Die Häufigkeit dieser stummen Infarkte wurde durch die Framingham-Studie (107) eindrücklich belegt.

Die Entstehung eines Myokardinfarktes konnte durch v.Arnim et al. (60,11) mit einem LZE aufgezeichnet werden. Dabei zeigten sich vorangehend kurzfristige oder längerdauernde Häufungen ischämischer Episoden, die zunächst reversibel waren und nach eingetretenem Infarkt als ST-Hebung bestehen blieben.

Die Auswirkungen kurz aufeinanderfolgender Ischämien wurde tierexperimentell von Geft, Fishbein et al. (79) untersucht. Dabei zeigte sich, daß das ischämische Myokard eine geraume Erholungszeit benötigt, um seine metabolischen Funktionen zu normalisieren. Wird diese Erholungszeit durch erneute Ischämien immer wieder unterbrochen, ist eine irreversible Schädigung des Myokards die Folge. Hieraus geht klar die klinische Bedeutung der SMI, und die Notwendigkeit diese Patienten zu identifizieren, hervor. Die Identifizierung asymptomatischer Patienten erfolgt derzeit mehr oder weniger zufällig bei Routine-EKGs, bei Untersuchungen von Rhythmusstörungen, aufgrund umfangreicherer Folgeuntersuchungen bei positiven Belastungstests oder bei Herzkatheterisation. Routinemaßige Belastungsuntersuchungen an gesunden bzw. asymptomatischen Patienten werden nur an Personen mit sehr verantwortungsvollen Berufen (z.B. öffentlicher Verkehr, Flug-, und Schiffsverkehr, etc.) oder an Personen mit schwerwiegenden Risikofaktoren bzw. belasteter Familienanamnese einer KHE durchgeführt. Ein Problem der Belastungsuntersuchung liegt vor allem in der großen Anzahl falsch positiver Ergebnisse bei Anwendung als ungezielte Screeningmethode (158,165). Zur Ausgrenzung fraglich positiver Ergebnisse wären dann weitergehende Untersuchungen (165, Abb 10-12), wie Szintigraphie oder Echokardiographie nötig. Das LZE wäre in diesem Fall ein geeignetes Verfahren, um nach kurzzeitigen ischämischen Episoden unter Alltagsbedingungen zu fahnden. Das von uns verwendete Gerät hat eine zeitliche Auflösung von 30 Sekunden und ist damit in der Lage auch sehr kurze Episoden richtig zu erkennen. All diese Untersuchungen erhoben allerdings die Kosten nicht unwesentlich. Ein ökonomisches Identifizieren asymptomatischer Patienten ohne jegliche anamnestiche Vorbelastung oder Risikofaktoren ist nicht möglich. Kosten und Nutzen stehen hier, auch in Anbetracht der geringen Morbidität dieser Patienten, in keinem Verhältnis zueinander (65).

Einen festen Platz hat das LZE in der Therapiekontrolle medikamentöser oder chirurgischer Maßnahmen.

Ziel antianginöser Therapie ist die Erleichterung der AP-Beschwerden. Dazu stehen eine Reihe medikamentöser Möglichkeiten (Nitrate, Beta-Blocker, Ca-Antagonisten) und als chirurgische Maßnahme die Bypass-OP zur Verfügung (159,157). Es können aber trotz Therapie ischämische Episoden auftreten (44,104). Der Patient ist somit nicht angemessen therapiert, obwohl er subjektiv keine Beschwerden mehr verspürt. Therapieprinzip sollte jedoch vielmehr sein, alle ischämischen Episoden zu verringern und nicht nur die symptomatischen Episoden. Der Therapieerfolg kann hierbei mittels LZE ohne größeren Aufwand, nicht invasiv, ohne schädliche Auswirkungen auf den Patienten und vor allem beliebig oft kontrolliert werden.

4.2. Ist die Anschaffung eines neuartigen LZE rentabel ?

Die Bestimmung der Rentabilität eines Holter-Systems geht normalerweise von folgenden wichtigen Gesichtspunkten aus:

- Anschaffungskosten
- personeller Aufwand bei der Betreibung des Systems
- Zeitaufwand bei der Auswertung
- Bedienbarkeit
- Informationsangebot

Eine der großen Nachteile von Holter-EKGs ist die Erzeugung großer Datenmengen, die eine automatische Auswertung notwendig machen. Computergestützte Auswertung vermindert zwar die Datenmenge und den Zeitaufwand für die Auswertung, hat aber gleichzeitig den Nachteil eines großen technischen Aufwands und somit größerer Anschaffungskosten (77).

Bei dem in dieser Untersuchung verwendeten System handelt es sich um ein Echtzeitgerät mit computerisierter Auswertung. Die Bedienung dieses Systems ist relativ einfach und kann von medizinischem Hilfspersonal leicht durchgeführt werden. Die Auswertung erfolgt vollautomatisch. Lediglich an Entscheidungswelchen des Programms müssen Fragen des Computers mit ja oder nein beantwortet werden. Der personelle Aufwand ist somit gering.

Auch der Zeitaufwand ist mit 8-15 Minuten pro Auswertung (abhängig von der Komplexität des EKG) als gering zu bezeichnen, zumal lediglich zu Beginn des Programms eine Bedienung des Computers notwendig ist und die Auswertung, der Ausdruck und die Endabschaltung vollautomatisch erfolgen. Die Bedienung des Geräts kann schnell erlernt werden und erfordert keine technischen oder medizinischen Vorkenntnisse. Auch Variationen des Routineprogramms zum Erhalt von Zusatzinformation stellen nach kurzer Einarbeitung kein Problem dar. Das Informationsangebot ist, wie eingangs ausführlich beschrieben, sehr umfangreich und vielfältig.

Es wird eine Reihe von Informationen zur Rhythmusanalyse und zur Ischämiediagnostik angeboten, wobei jeweils nur wesentliche Veränderungen ausgedruckt werden. Es bleibt jedoch jederzeit die Möglichkeit bestehen das gesamte EKG über Bildschirm auszuwerten oder mit einem Suchprogramm nur bestimmte, fraglich erscheinende EKG-Abschnitte visuell über Bildschirm oder Ausdruck nachzukontrollieren.

Zusammenfassung.

Teil A: Langzeit-EKG

1. Das verwendete Langzeit-EKG kann ST-Streckenänderungen richtig erkennen
2. Störungen der Aufzeichnung durch Artefakte können durch sorgfältige Vorbereitung vermieden werden
3. Hauptanwendungsgebiet des LZE ist die Untersuchung und Dokumentation stummer ischämischer Episoden
4. Stumme ischämische Episoden sind 3 x häufiger als symptomatische Episoden, zeigen eine Häufung tagsüber und ereignen sich meist belastungsunabhängig unter Alltagsbedingungen
5. Das LZE kann andere Methoden der Ischämiediagnostik nicht ersetzen, vielmehr hat es eigene Anwendungsgebiete, in denen es von keiner anderen Methode ersetzt werden kann (stumme Myokardischämie unter Alltagsbedingungen)
6. Invasive Techniken können durch das LZE nicht ersetzt, sondern lediglich auf ein Mindestmaß reduziert werden
7. Die Kumulation ischämischer Episoden bis hin zur Myokardnekrose macht eine Aufdeckung (vor allem auch stummer Episoden) und Therapie nötig, auch wenn dadurch ein größerer technischer Aufwand verbunden ist
8. Die Anschaffung und Betreibung dieses neuen Holter-Systems ist kostengünstig, da dem relativ hohen Anschaffungspreis geringer Personal-, und Zeitaufwand bei umfangreichem Informationsangebot gegenübersteht.

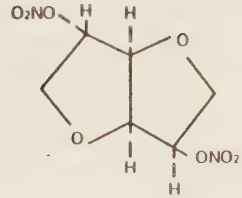
Teil B: ISOKET 120 mg retard

1. Geschichte der Nitrate

Die Geschichte der Nitrate als einer der Stützen der modernen Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHE) beginnt 1846 mit der Erfindung des Nitroglycerins als Sprengstoff in Italien. Bald erkannte man den klinisch therapeutischen Wert, den diese Substanz auf die Kupierung des Angina Pectoris-Anfalls ausübte. Im Jahre 1879 wurde diese Substanz von Murell in seiner berühmt gewordenen Publikation " Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris " der medizinischen Öffentlichkeit vorgestellt (114). Bereits 1857 hatte Brunton (33) die prompte Wirkung von Amylnitrit, einem ebenfalls kurzwirksamen Nitrat, entdeckt. In den 30er Jahren stieß man in den USA auf eine neue Substanz mit vasodilatatorischer Wirkung, das Isosorbiddinitrat (ISDN), welches 1939 von Krantz et al. pharmakologisch untersucht wurde (36). Somit stand erstmals ein Nitratpräparat zur Verfügung, das nicht nur zur Akutanwendung, sondern auch zur Langzeittherapie und Prophylaxe der Myokardischämie geeignet war. Erst in den 60er Jahren wurden mehrere klinische Studien durchgeführt (Sherber und Gelb 1960 (149), Shapiro 1961 (145), Schelling 1967 (142)), welche die klinische Wirkung von ISDN bei Akutanwendung und Prophylaxe genauer untersuchten. Die Entdeckung weiterer sogenannter Langzeitnitrate, wie z.B. Erythrit, Pentaerythrit und Mannit folgten (36). Seit den 80er Jahren ist nun der Hauptmetabolit des ISDN, das Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN) in den Vordergrund gerückt (3,130), dessen antianginöse Wirksamkeit erst seit ca. 10 Jahren bekannt ist. Obwohl orale Darreichungsformen der Langzeitnitrate anfangs auf Widerstand stießen (Sisenwein und Ruelius 1971 (166), Needleman et al. 1973 (116)), wurden sie bald fester Bestandteil der medikamentösen Therapie der KHE, später auch der Herzinsuffizienz und des Lungenödems aufgrund ihrer Wirkung auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, des Pulmonalarteriendrucks und des linksventrikulären Füllungsdruckes.

2. Pharmakologie des Isosorbiddinitrats

Die chemische Strukturformel von ISDN lautet:



Es handelt sich dabei um einen Nitratester eines Zuckeralkohols mit der chemischen Bezeichnung 1,4 / 3,6-dianhydro-D-sorbid-2,5-dinitrat und der Summenformel $C_6 H_8 N_2 O_8$. Das Molekulargewicht beträgt 236,14. ISDN ist eine weiße, kristalline Substanz, deren Schmelzpunkt 70 Grad Celsius beträgt und die schwach wasserlöslich und gut löslich in Alkohol, Aceton und Chloroform ist (90,71). Die akute und chronische Toxizität von ISDN ist sehr gering.

So beträgt die DL 50 akut bei der Maus 1980 (1909-2054)mg/kg oral,
die DL 50 akut bei der Ratte 1900 (1480-2430)mg/kg oral.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden toxische Veränderungen bei Ratten und Hunden nach 6-12 monatiger oraler Verabreichung von ISDN im Dosisbereich bis 15 mg/kg/Tag nicht beobachtet. (DL 50 = Dosis, die bei 50% der Versuchstieren letale Wirkung zeigt) (100,101).

3. Pharmakokinetik

3.1. Nitratpharmakokinetik allgemein

Organische Nitate werden nach oraler Aufnahme in der Leber denitriert. Entscheidend für ihre Wirkung ist zum einen die Geschwindigkeit, mit der sie denitriert werden, zum anderen ihre Lipidlöslichkeit. Das sehr lipophile Glyceryltrinitrat (GTN) wird daher schnell über die Haut und die Mundschleimhaut resorbiert. GTN wird darüberhinaus schnell denitriert und besitzt deshalb eine kurze Eliminationshalbwertszeit (EHWZ) von 2-4 min, ISDN liegt mit ca. 30 min EHWZ im Bereich des GTN. IS-5-MN besitzt mit 4-6 Stunden eine lange EHWZ. Die Denitrierung wird katalysiert durch die sogenannte "Nitratreduktase" (Glutathion-S-Transferase), ein Enzymsystem, das nicht leberabhängig ist, sondern in allen Geweben vorhanden ist (Chasseaud 40), wobei das Tripeptid Glutathion (GSH) zu GSSG oxidiert wird (Abb.43).

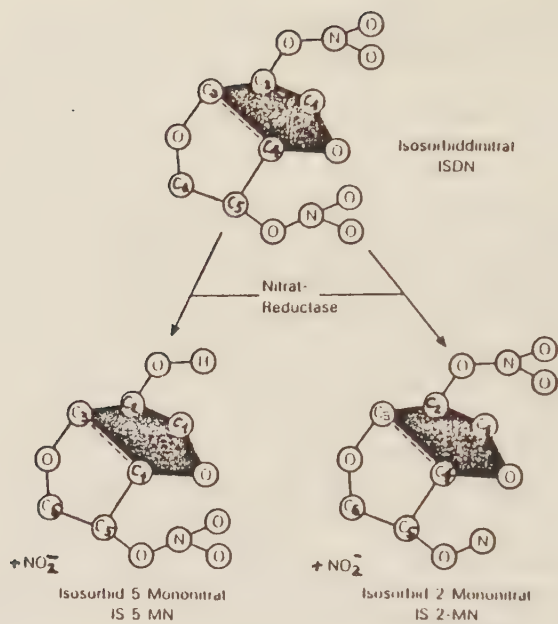


Abb. 42

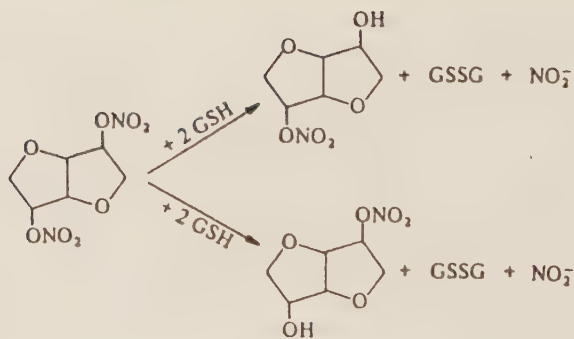


Abb. 43

Wegen diesem "First-Pass-Effekt" liegt die Bioverfügbarkeit des GTN nach oraler Gabe nur bei 2 % . Die Wirkungsdauer beträgt nur etwa 10-20 min. Nach sublingualer Gabe hingegen liegt die Bioverfügbarkeit bei etwa 50 % (71,40,171).

3.2. Pharmakokinetik von ISDN

Auch ISDN wird schnell metabolisiert. Es besitzt 2 abspaltbare Nitrogruppen, von denen eine von beiden leichter, die andere schwerer abspaltbar ist. So entstehen die beiden aktiven Metaboliten von ISDN, das IS-2-MN und das IS-5-MN in unterschiedlicher prozentualer Häufigkeit (Abb.42). Werden beide Nitrogruppen abgespalten, entsteht das pharmakologisch unwirksame Isosorbid. ISDN erreicht im Plasma schnell (ca. 20 min für ISDN 20 mg; Abshagen et al 4) (Abb.51) seine maximale, relativ niedrige Konzentration und fällt schnell wieder ab (ca. 3 Std für ISDN 20 mg), wohingegen IS-2-MN und IS-5-MN langsamer (ca. 45 bzw. 60 min für ISDN 20 mg) ihr Konzentrationsmaximum erreichen und dann auch langsam über Stunden abfallen. Die Plasmahalbwertszeit für ISDN beträgt 30 min, für IS-2-MN 2 Stunden und für IS-5-MN 5 Stunden (40,75). Für die Langzeitwirkung des ISDN ist also in erster Linie das IS-5-MN verantwortlich. Die gefäßrelaxierende Wirkung nimmt vom ISDN über IS-2-MN bis IS-5-MN in jeweils äquimolaren Mengen ab, da die Wirkung von der Anzahl der Nitrogruppen abhängig ist. Am wirksamsten ist folglich das GTN (71,40,171,4,2,63,76).

Mit Retardpräparaten versuchte man nun die ISDN-Wirkung von ca. 3 Stunden (53,108,179) auf 8-12 Stunden zu verlängern (25,118,162,181), allerdings mit dem Nachteil eines Verlustes an Bioverfügbarkeit. Die Bioverfügbarkeit von IS-5-MN liegt aufgrund langsamer Denitrlierung und somit praktisch fehlendem First-Pass-Effekt bei nahezu 100 % . Die höheren Plasmaspiegel von IS-5-MN haben allerdings aus den oben erwähnten Gründen keinen Zusammenhang mit höherer Wirksamkeit (171).

Nach Metabolisierung des ISDN in der Leber zu IS-2-MN und IS-5-MN können diese entweder zu Isosorbid metabolisiert werden (ca. 50 % des IS-2-MN und 40 % des IS-5-MN) oder an Glucuronsäure gebunden über die Niere ausgeschieden werden. Im Urin findet man freies, zum größten Teil aber konjugiertes Mononitrat.

Die Kinetik wird auch bei eingeschränkter Nieren-, oder Leberfunktion nicht verändert. Das Nitrition wird nur zu einem Drittel unverändert ausgeschieden, den Rest baut der Organismus z.T. zu Amoniak ab (90,71,40,63,76).

3.3. Begriffsbestimmungen

Vor der weiteren Besprechung der Pharmakokinetik sind vorerst einige genaue Begriffsbestimmungen nötig.

-Unter Bioverfügbarkeit versteht man den Anteil an Wirkstoff, der bei Magen-Darm-Passage aus der galenischen Zubereitung freigesetzt und resorbiert werden kann, d.h. diejenige Wirkstoffmenge, die tatsächlich ins Blut gelangt und in der Leber metabolisiert werden kann. Die biologische Verfügbarkeit ist stark von der galenischen Zubereitungsform abhängig (Tabletten, Pulver, Kapsel etc.). Man unterscheidet darüber hinaus zwischen absoluter und relativer Bioverfügbarkeit.

-Unter absoluter Bioverfügbarkeit versteht man diejenige Wirkstoffmenge, die nach oraler Gabe im Vergleich zu einer identischen i.v. Dosis, ausgedrückt in Prozent, ins Blut gelangt, wobei die i.v. Applikation mit 100-prozentiger Bioverfügbarkeit gleichgesetzt wird.

-Die relative Bioverfügbarkeit vergleicht die Bioverfügbarkeit eines zu untersuchenden oralen Präparats mit der eines bereits als Standard bekannten oralen Präparats.

-Unter First-Pass-Effekt versteht man die Veränderung der Struktur oder des Aufbaus eines Pharmakons, das nach oraler Zufuhr über den Pfortaderkreislauf in die Leber gelangt ist und dort verstoffwechselt wurde (71,135). Die genaue Beachtung dieser Definitionen stellt mit Sicherheit eine gute Orientierung in der z.T. recht verwirrend geführten Diskussion über die Wirkung der Nitrate, vor allem des ISDN, dar. Besonders im Fall des ISDN ist aufgrund der gefäßaktiven Metaboliten zwischen absoluter und relativer Bioverfügbarkeit zu unterscheiden. Nach Silber liegt die absolute Bioverfügbarkeit von IS-5-MN aufgrund fast vollständiger Resorption und fehlendem Umbau in der Leber bei ca. 100 % , wohingegen für ISDN lediglich Werte von 20-25 % erreicht werden (40,150).

Der Grund ist klar: Aufgrund des First-Pass-Metabolismus in der Leber nimmt zwar die Bioverfügbarkeit von ISDN ab, die Metaboliten sind aber nicht wirkungslos verloren, sondern sind ebenfalls potente antiischämisch wirksame Substanzen. Silber fordert daher in diesem Zusammenhang die Verwendung der relativen Bioverfügbarkeit der Gesamtnitrate und gibt in der Folge für die relative Bioverfügbarkeit von 20 mg ISDN im Vergleich zu 20 mg IS-5-MN einen Wert von 77 % an. Durch Retardierung entsteht ein Verlust von 10 % (ISDN retard 70 %) (150,136).

Die Retardierung wird also durch einen nicht unerheblichen Verlust an Bioverfügbarkeit "erkauft", wobei andererseits wie oben erwähnt eine Verlängerung der Wirkdauer von 3 Stunden auf 8-12 Stunden positiv zu Buche schlägt. Es besteht also folglich keine proportionale Beziehung zwischen ISDN-Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit, da es rasch metabolisiert wird und seine Metaboliten ebenfalls antiischämisch wirksam sind.

4. Klinische Wirkung der Nitrate

Nitrate stellen seit langer Zeit eine der tragenden Säulen der Therapie der Myokardischämie dar und das trotz Einführung der chirurgischen Bypass-technik und der Ballondilatation. Der Grund dafür ist, daß auch diese Methoden keine 100 %igen Therapieerfolge aufweisen können (159,151).

So kann zunächst einmal die technische Durchführung einer Rekanalisation unmöglich sein, oder unvollständige Eröffnungen zeigen, dann können sich Venenimplantate verschließen oder Restenosen bzw. Neustenosen auftreten. Was bleibt ist die riskantere Reoperation oder die medikamentöse Therapie, um die schädigenden Folgen einer Myokardischämie abzuwenden.

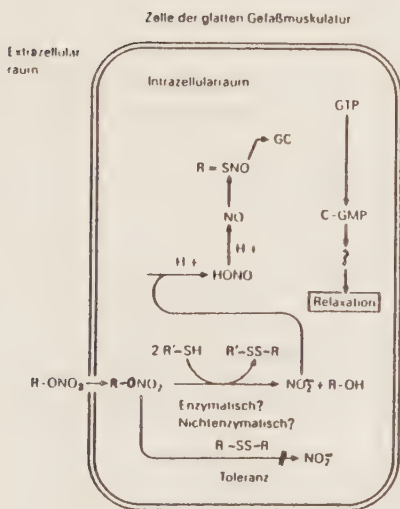
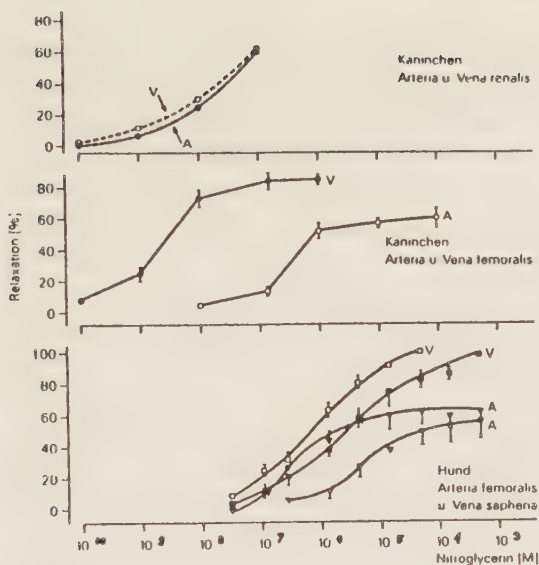
Was versteht man nun genau unter Myokardischämie?

Definitionsgemäß handelt es sich bei einer Myokardischämie, wie bereits erwähnt, um die Folge des Ungleichgewichtes zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Ziel der Therapie muß folglich Verbesserung des Sauerstoffangebots und Verminderung des Sauerstoffbedarfs sein. Nitrate setzen hier nun mit 2-facher Wirkung an. Sie besitzen eine kardiale und eine periphere Wirkung.

Nach Nitratapplikation kommt es zu einem zu einer venösen relaxierenden Wirkung, wobei periphere Kapazitätsgefäße erweitert werden (venöses Pooling), was wiederum die Wirkung eines "inneren Aderlasses" besitzt, zum anderen zu einer Erweiterung großer Arterien (13,30,31). Durch das venöse Pooling (172) gelangt weniger Blut zum Herzen, wodurch die Vorlast reduziert wird und sich das Herz verkleinert (91,102,140). Ebenso kommt es zu einer Herabsetzung der enddiastolischen Ventrikelfüllung und somit zu einem verminderten enddiastolischen Druck und damit auch zu einer verminderten Ventrikelwandspannung (137,170,167,15). Der auf die intramural gelegenen Koronaräste ausgeübte Druck wird vermindert (81), sodaß sich diese Äste in der Diastole wieder vollständig auffüllen können.

Durch die geringere diastolische Füllung wird das Auswurfvolumen, das Schlag-, bzw. Herzminutenvolumen herabgesetzt mit der Folge, daß das Herz weniger Sauerstoff braucht und ökonomischer arbeiten kann. Durch Erweiterung großer Arterien nimmt der periphere und pulmonale Gefäßwiderstand ab und somit die Nachlast, d.h. der Widerstand gegen die Auswurfleistung des Herzens wird geringer, das Herz braucht folglich weniger Sauerstoff (71,169,122).

Ingesamt kommt es zu einem Absinken des systolischen und diastolischen Blutdrucks und zu einem reflektorisch bedingten Anstieg der Herzfrequenz, sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Das Produkt aus Herzfrequenz und Blutdruck (Doppelprodukt oder Robinsonindex 138), als Ausdruck des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, zeigte in der vorliegenden Untersuchung allerdings keine überzeugenden Veränderungen. Durch eine Verringerung des Doppelprodukts soll indirekt eine Verringerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und eine ökonomisierung der Herzarbeit nachgewiesen werden. Die pharmakologische Grundwirkung der Nitrate ist eine direkt relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur nicht nur der Gefäße, sondern u.a. auch der Darm-, und Bronchialmuskulatur. Die gefäßerweiternde Wirkung wurde in vitro an Tiergefäßpräparaten nachgewiesen. Es wurde nicht nur dargestellt, daß eine dilatierende Wirkung vorhanden ist, sondern auch daß verschiedene Gefäßpräparate sowohl intra-, als auch interindividuell verschieden stark auf organische Nitrate ansprechen, und daß Venenpräparate empfindlicher auf Nitratgabe reagieren, als Arterienpräparate (115,105)(Abb.44). Weitere Wirkungen auf die Reduktion des Sauerstoffbedarfs können Nitrate nicht bewerkstelligen.



Sie haben weder Einfluß auf die Myokardkontraktilität, noch auf die Senkung der Herzfrequenz (eher gegenteilige Wirkung) (142,71,26,117,177).

Eine Steigerung der Myokarddurchblutung, als weiteren Effekt zur Verbesserung des Sauerstoffangebots, kann den Nitraten nicht zugeschrieben werden. So nahm die gesamte Myokarddurchblutung unter 0.8 mg GTN oder 15 mg ISDN bei Gesunden und bei KHE-Patienten um 10-36 % ab (152).

Die direkt koronardilatierende Wirkung der Nitrate ist nur bei der Variant-, oder Prinzmetallangina mit angiographisch normalen Koronarien und Koronarspasmus, sowie bei Patienten mit exzentrischen Stenosen und instabiler AP, bei denen noch ein dilatierbarer Wandteil erhalten ist (138,30,31,62,83), belegt.

Anders liegt der Wirkungsmechanismus bei fixen (konzentrischen) Stenosen mit stabiler AP, bei denen eine dilatierende Wirkung selbst bei intrakoronarer Injektion von GTN nicht nachgewiesen werden konnte (74,78). Bei diesen Stenosen wird die periphere Nitratwirkung mit der Herabsetzung des linksventrikularen enddiastolischen Druckes zur Erklärung des Wirkungsmechanismus herangezogen (113).

5. Das Phänomen der Toleranzentstehung

5.1. Begriffserläuterungen

Als Grundlage der Diskussion über Toleranzentwicklung unter Langzeittherapie ist eine Abgrenzung der Begriffe im Zusammenhang mit Toleranz unumgänglich.

a) Toleranz bedeutet Abschwächung oder Verlust einer Arzneimittelwirkung in relativ kurzer Zeit (bereits nach einem Tag möglich) bei gleicher Dosis. Als Folge muß die Dosis des zugeführten Pharmakons stetig erhöht werden. Diese Toleranz ist in ebenso kurzer Zeit reversibel.

b) Bei Kreuztoleranz führt primär ein anderes Medikament aus der gleichen oder ähnlichen Stoffgruppe zu Toleranzentwicklung und tritt dann bei Einnahme des sekundären Medikaments auf, z.B. primäre Therapie mit ISDN, sekundärer Wirkungsverlust bei Nitro.

c) Tachyphylaxie: Abnahme der Medikamentenwirkung in Minuten oder Stunden bzw. Zunahme der Dosen zum Erhalt des gleichen therapeutischen Effekts wie bei Erstapplikation der Substanz, z.B. Histamin.

- d) partielle Toleranz stellt die Abnahme der Ansprechbarkeit einzelner Parameter unter Langzeittherapie dar (Herzfrequenz, Blutdruck).
- e) Pseudotoleranz: Wirkungsverlust aufgrund von Gegenregulationsmechanismen bei erhaltener Wirkung auf das Endorgan (71,119).

5.2. Toleranzentwicklung in Bezug auf Blutdruck, Herzfrequenz und Nitratkopfschmerz

Eine sehr unangenehme Nebenwirkung der Nitrattherapie ist der Nitratkopfschmerz bei nitratempfindlichen Patienten (71). Er kann allerdings durch einschleichende Dosierung und, falls nötig, mit Analgetikagabe während der ersten Behandlungstage beherrscht werden. nach 1-2 wöchiger Therapie tritt die in diesem Fall erwünschte Toleranz bzgl. Nitratkopfschmerz ein (5,87,51,94). Etwa 25-30 % der Patienten leiden an dieser Nebenwirkung. Der Nitratkopfschmerz ist nicht dosisabhängig. Silber fand bei Therapie mit 120 mg bzw. 80 mg ISDN bei 72 % der Patienten diese Nebenwirkung. Andererseits können auch bereits bei niedrigen Dosierungen Kopfschmerzen auftreten.

Weitere Nebenwirkungen sind Hautrötungen, die meist nach einigen Behandlungstagen verschwinden, Hypotonie, Kollapserscheinungen, besonders bei nitratempfindlichen Patienten, Tachycardie (71) (durch periphere Vasodilatation bedingt), die ebenso wie der initiale Blutdruckabfall im Therapieverlauf verschwinden. So kam es in der vorliegenden Studie in Ruhe zu einem initialen systolischen Blutdruckabfall von 13 % (=12 mmHg), maximal 22 %, unter Belastung von 6 % (=8 mmHg), maximal 17 %. Die Herzfrequenz zeigt anfangs in Ruhe eine Steigerung von 13 % (=9 /min), maximal 35 %, und unter Belastung eine Steigerung von 1 % (=2 /min), maximal 23 %. Somit lassen sich die unter Ruhe beobachteten Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Belastungssituation übertragen. Eine Toleranzentstehung bzgl. Blutdrucksenkung und Herzfrequenzsteigerung in Ruhe wurde von mehreren Autoren (Brunner 32, Kaltenbach 95, Bussmann 34, Bogaert 27) übereinstimmend aufgezeigt. Unter Belastung liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Es wurde vollständiger Wirkungsverlust (Niederer 117, Blasini 26), als auch erhaltene Langzeitwirkung (Danahy 54, Jansen 91) gefunden.

Unter Langzeittherapie wurde für den Herzfrequenzanstieg sowohl in Ruhe (Niederer 117, Blasini 26, Thadani 177,178) als auch unter Belastung (Jansen 91, Blasini 26) Wirkungsverlust beobachtet.

Auch unter 1x täglicher hochdosierter Nitratherapie konnte Silber Toleranzentstehung bzgl. Blutdruck unter Ruhebedingungen feststellen (162). Die Herzfrequenzsteigerung blieb allerdings auch nach Langzeittherapie von 120 mg ISDN ret erhalten (153).

5.3. Ursachen der Entstehung von Nitrattoleranz

Eine Nitrattoleranz kann auf mindestens 3 Wegen entstehen (175):

- a) Eine dauernde Nitratzufuhr in konstanten Dosen kann den Nitrat-metabolismus stimulieren (z.B. Enzyminduktion) und damit die Bioverfügbarkeit des Nitrats reduzieren (metabolische Toleranz).
 - b) Durch dauernd hochdosierte Nitratzufuhr und somit ständig aufrechterhaltener Volumenverschiebung (venoses Pooling) kann es zu einer Gegenregulation im Sinne einer Auffüllung des arteriellen Systems kommen und damit zur Abschwächung der therapeutischen Wirkung des venosen Pooling (physikalische Toleranz).
 - c) Zur Vermittlung der Nitratwirkung ist das Vorhandensein von SH-Gruppen am Rezeptor erforderlich. Der SH-Gruppenpool kann durch dauernde hochdosierte Nitratzufuhr erschöpft werden (Rezeptor Toleranz).
- b und c sind reversibel, falls die Nitratzufuhr in Abständen unterbrochen wird. Nach Tauchert (175) müssen dabei Schwellenwerte von 50-100 ng/ml unterschritten werden.

Biochemisch stellt man sich die Wirkung organischer Nitrats so vor:

Nitrat aktivieren die Guanylatzyklase, was zu einem Anstieg der zellulären Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) führt. An der glatten Gefäßmuskulatur kommt es durch cGMP zu einer Relaxation (112). Molekularbiologisch wird die Nitratwirkung von Ignarro (89) folgendermaßen beschrieben (Abb.45): Nach Eindringen des Nitrats in die Gefäßmuskulatur wird es unter Bildung von Nitriten denitriert. Zur Denitrierung ist die Gegenwart von Verbindungen nötig, die freie Sulfhydrylgruppen enthalten (R-SH). Diese Verbindungen werden dabei zu den entsprechenden Disulfiden oxidiert (R-SS-R), das Nitrat wird reduziert.

Autoren	Patienten n	Nitrat*	Dosierung (mg/d)	Zeit (Wochen)	Prüfparameter
Winsor et al. 1975	12	GTN-retard	dreimal 2,6	24	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit, ST-Senkung
Becker et al. 1976	10	ISDN, nicht retardiert	6- bis 20mal 5	9	ST-Senkung
Davidov et al. 1977	25	GTN-retard	drei- bis sechsmal 6,5	12	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit
Danahy et al. 1977	19	ISDN, nicht retardiert	viermal 20 bis viermal 50	12-40	Belastbarkeit
Lee et al. 1978	28	ISDN, nicht retardiert	dreimal 40	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit, ST-Senkung
Niederer et al. 1983	10	ISDN-retard	dreimal 60	4	ST-Senkung, Pulmonalarteriendruck
Jansen et al. 1983	12	ISDN-retard	dreimal 20	4	Pulmonalarteriendruck
Jansen et al. 1983	14	IS-5-MN, nicht retardiert	dreimal 20	4	Pulmonalarteriendruck
Schneider et al. 1983	11	ISDN, nicht retardiert	sechsmal 80	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, ST-Senkung
Schneider et al. 1983	10	ISDN, nicht retardiert	sechsmal 40	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, ST-Senkung

* GTN = Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin), ISDN = Isosorbiddinitrat, IS-5-MN = Isosorbid-5-mononitrat

Abb. 46 Studien ohne Toleranzentwicklung

Autoren	Patienten n	Nitrat*	Dosierung (mg/d)	Zeit (Wochen)	Prüfparameter
Goldberg et al. 1969	21	ISDN, nicht retardiert	viermal 10	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit
Aronow et al. 1970	20	ISDN, nicht retardiert	viermal 5 (sublingual)	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit
Livesley et al. 1973	18	ISDN, nicht retardiert	dreimal 20	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit
Blasini et al. 1980	9	ISDN-retard	dreimal 20, dreimal 40	8	Angina-pectoris-Häufigkeit, ST-Senkung
	10	ISDN-retard	dreimal 60	8	Angina-pectoris-Häufigkeit, ST-Senkung
Thadani et al. 1982	12	ISDN, nicht retardiert	viermal 15, 30, 60, 120	1	Belastbarkeit
Jansen et al. 1982	10	IS-5-MN, nicht retardiert	dreimal 50	4	Pulmonalarteriendruck
Rudolph et al. 1983	11	ISDN, nicht retardiert	viermal 40	2	ST-Senkung

* ISDN = Isosorbiddinitrat, IS-5-MN = Isosorbid-5-mononitrat

Abb. 47 Studien mit Toleranzentwicklung

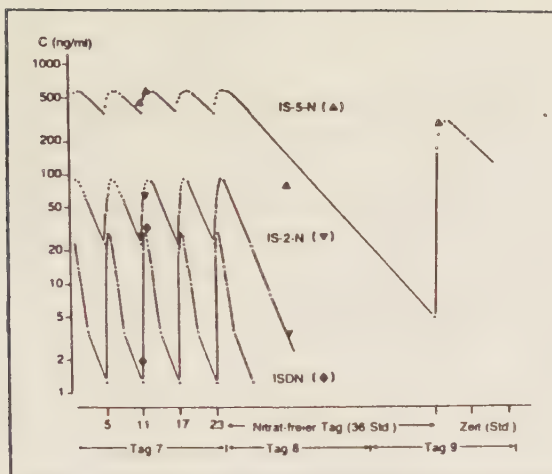
Hier wird nun der toleranzerzeugende Ansatzpunkt der Nitrate vermutet: Wenn Nitrate längere Zeit auf die Gefäßmuskulzelle einwirken, kann der Vorrat an SH-Gruppen stark abnehmen, mit der Folge, daß das Nitrat nicht mehr gebildet werden kann. Die Gefäßmuskulatur ist dann tolerant gegenüber der Nitratwirkung. Die schnelle Rückbildung der Toleranz ist darin begründet, daß die meisten Körperzellen ein hohes reduzierendes Potential für die Rückverwandlung von R-SS-R in R-SH besitzen. Von Zelis (183) stammt schließlich ein Modell, in dem die Wechselwirkungen zwischen Gefäßendothel, glatter Muskelfaser, metabolischer Gewebsaktivität und der Auswirkung auf die Nervenendigung in der Gefäßwand erklärt werden. Diese Wirkungen stellen sich als feines Wechselspiel verschiedener neurohumoraler und zellulärer Faktoren dar. Bei unsachgemäßer Dosierung wird dieses Zusammenspiel gestört mit der Folge von Toleranzentstehung.

5.4. Einfluß der Dosishöhe auf die Toleranzentstehung

Aus diesen theoretischen Modellen zur Toleranzentstehung geht hervor, daß Toleranz nur dann auftritt, wenn Nitratspiegel über längere Zeit konstant aufrecht erhalten werden. Ist aber tatsächlich die Höhe der Dosis verantwortlich für eine Toleranzentstehung?

Klinische Studien belegen das Gegenteil.

So wurden z.B. bei transdermalen Nitratapplikationen (Nitropflaster) mit einer Freisetzung von 5-20 mg GTN/d volliger Wirkungsverlust nach 24 Stunden festgestellt (88,120,129,132). Daß es sich hierbei nicht um ein Fehlen von Plasmaspiegeln handelt, sondern um schnelle Toleranz, selbst bei so geringer Dosierung, wurde durch gleichzeitige Messung von Hamodynamik und Nitro-Plasmaspiegeln nachgewiesen (72). 18 Stunden nach Applikation waren die initial positiven hamodynamischen Effekte verschwunden, obwohl immer noch therapeutisch wirksame Plasmaspiegel vorhanden waren. Eine fehlende interindividuelle Beziehung zwischen Dosishöhe bzw. Retardierung und Toleranzentwicklung zeigte Silber in einer Übersicht über insgesamt 17 klinische Toleranzstudien auf (154) (Abb.46/47).



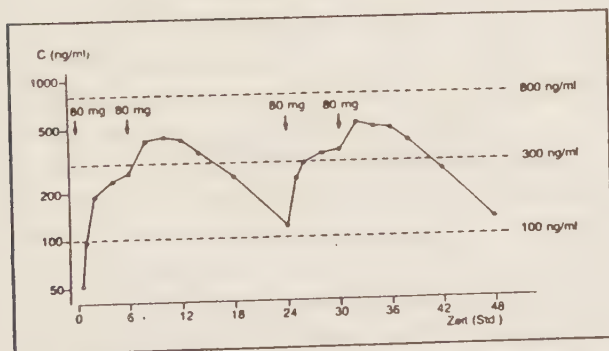
Berechnete (●—●) und gemessene Plasmakonzentrationen von ISDN (◆) und seinen Metaboliten IS-2-N (▼) und IS-5-N (▲) nach oraler Gabe von 4 × täglich 40 mg ISDN Dosierungsintervall, jeweils 6 Std

Tag 7 Nitratplasmakonzentrationen im Steady state

Tag 8 Nitrat-freies Intervall mit abnehmenden Plasmakonzentrationen

Tag 9 Plasmakonzentration von IS-5-N nach akuter Gabe von 40 mg ISDN (36 Std nach der letzten Dosierung am Tag 7)

Abb. 48



Berechnete Plasmakonzentrationen des Hauptmetaboliten IS-5-N nach oraler Gabe von 2 × täglich 80 mg ISDN-retard Dosierungsintervall 6 und 18 Std. Steady state ist nach 24 Std. erreicht

Abb. 49

So fand sich zum einen sowohl unter niedrigdosierter Gabe von 4x5 mg ISDN sublingual, 3x20 mg ISDN oral oder 3x50 mg IS-5-MN in jeweils nicht retardierter Form, als auch unter 3x20 mg bzw. 3x40 mg ISDN in retardierter Form eine Toleranzentwicklung. Andererseits war für Tagesdosierungen von 6x80 mg ISDN oder 3x60 mg ISDN ret keine Toleranzentwicklung in Bezug auf die antischämische oder antianginöse Wirkung zu erkennen.

Bei all diesen Studien erfolgte eine mindestens 3x tägliche Einnahme. Eine fehlende intraindividuelle Beziehung zwischen Dosis und Toleranzentwicklung zeigte Schneider et al. (144) mit steigenden ISDN-Dosen in nicht retardierter Form. Es wurden Tagesdosen von 30, 120, 240 und 480 mg verteilt in 6 Einzeldosen je 7 Tage verabreicht. Nach jeweils 1 wöchiger Behandlung ergab sich für die 30 mg Tagesdosis eine Reduzierung der ST-Senkung um 28 %, für 120 mg um 43 %, für 240 mg um 60 % und für 480 mg um 73 %.

Somit ist Toleranzentwicklung weder erklärbar durch verschiedene Substanzen (ISDN-ISMN), noch durch galenische Zubereitung (retardiert-nicht retardiert) und auch nicht durch die Höhe der Tagesgesamtdosis (60 mg Toleranz-480 mg keine Toleranz).

5.5. Einfluß des Dosierungsintervalls auf die Toleranzentstehung

Ein entscheidender Schritt in Richtung Toleranzvermeidung wurde mit der Veränderung der Dosierungsintervalle gemacht. So konnte Silber et al. 1983 (162) erstmals mit 1x täglicher Gabe von 80 mg ISDN ret eine unverminderte Wirkung bzgl. ST-Senkungsverminderung und Steigerung der EF nach 14-tägiger Applikation nachweisen. 2 Jahre später fanden die Arbeitsgruppen Ohlmeier (118) mit 1x120 mg ISDN ret bei 8-tägiger Einnahme und Blasini (25) mit ebenfalls 1x120 mg ISDN ret bei 4 wöchiger Einnahme keine Anzeichen für eine Toleranzentwicklung bzgl. Abnahme der ST-Strecke unter Belastung. Gleichzeitig zur 1x täglichen Applikation von 80 mg ISDN ret untersuchte Silber (162) in einer Kontrollgruppe das antischämische Verhalten bei 2x täglicher Einnahme von 80 mg ISDN ret in 12-stündigen Abständen. Es zeigte sich hierbei Toleranzentstehung bzgl. EF-Steigerung und ST-Senkungsabnahme. Ein 12 - Stunden-Intervall genügt für hochdosierte Retardpräparate somit nicht zur Toleranzverhinderung.

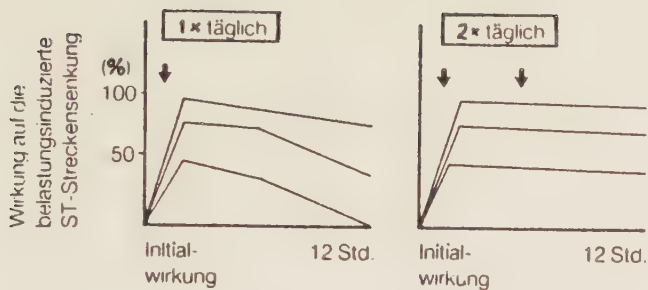


Abb. 50

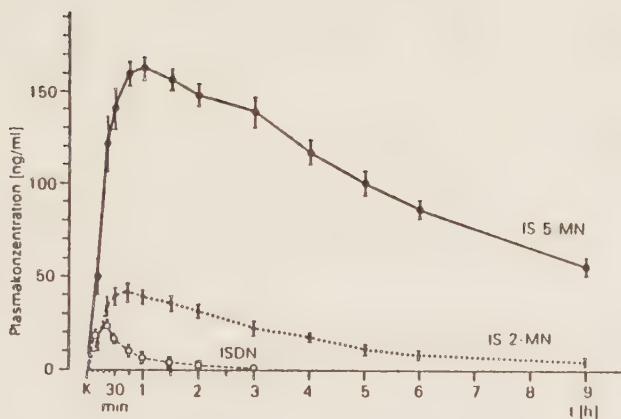


Abb. 51

PLASMASPIEGEL nach 1x120mg ISDN-ret.:

(In ng/ml, 18 Patienten)

	<u>ISDN:</u>	<u>IS-2-MN:</u>	<u>IS-5-MN:</u>
2 Std.:	17 $\pm$ 12	41 $\pm$ 21	208 $\pm$ 100
6 Std.:	17 $\pm$ 8	103 $\pm$ 18	589 $\pm$ 139
12 Std.:	3 $\pm$ 1	37 $\pm$ 13	446 $\pm$ 127
24 Std.:	0	3 $\pm$ 2	105 $\pm$ 39

Abb. 52

Bei 2 x täglicher Einnahme morgens und mittags (6-Stunden-Intervall) und anschließender 18-stündiger Applikationspause konnte von Silber ebenfalls keine Toleranz festgestellt werden (155). Dieses Dosierungsschema verschiebt die Abklingphase der Plasmaspiegelkurven zum 12-Stunden-Wert hin (28)

(Abb.49/50). D.h. bessere 12-Stunden-Wirkung bei genügend langem nitratarmen Intervall. Es bleiben damit auch höhere Plasmaspiegelreserven zum Schutz vor nächtlichen Myokardischämien. Mit den beschriebenen Dosierungsschemata läßt sich allen Anschein nach Toleranzentwicklung vermeiden.

Aber wie lange halt der antiischämische Schutz bei dieser 1x oder 2x täglichen hochdosierten Gabe von ISDN ret maximal an und gibt es überhaupt einen 24-Stunden-Schutz? Muß das nitratarne Intervall, das zweifelsohne zur Toleranzvermeidung notwendig ist, mit fehlender antiischämischer Wirkung im Intervall "erkauft" werden?

5.6. Die Wirkungsdauer von Nitraten

Zur Wirkungsdauer einer Einzeldosis läßt sich sagen, daß mit zunehmender Dosis eine Verlängerung der Wirkung zu beobachten ist. So berichtet Blasini (26) für die Applikation von 40 mg ISDN ret ein Wirkungsmaximum 3 Stunden nach Einnahme. Bei Applikation eines 80 mg ISDN ret Präparats fand Silber (162) eine gesicherte Maximalwirkung nach 6 Stunden, Blasini (25) kam bei Anwendung eines 120 mg ISDN-Preparates zu dem selben Ergebnis. In der eigenen vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls ein Wirkungsmaximum gesichert bis 6 Stunden nach Applikation anhand von ST-Senkungsabnahme gefunden. Für die 12-Stunden-Wirkung der 80 mg ISDN ret Einzeldosis konnte Silber (162) nach Langzeittherapie eine Wirkungsdifferenz bzgl. der EF von immerhin noch 19 % im Vergleich zum Placebowert und von 40 % bzgl. der Abnahme der ST-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert nachweisen. Blasini zeigte für die Akutanwendung von 120 mg ISDN ret nach 12 Stunden eine Reduktion der ST-Senkung um 59 % (25). Nach Langzeittherapie war die Wirkung unverändert. In der vorliegenden Studie ergab sich bei Akutanwendung eine Reduktion der ST-Senkung (Abb.26) nach 12 Stunden von 20 % im Vergleich zum Leerwert und eine Steigerung der Arbeitskapazität von nur noch 18 % im Vergleich zum Ausgangswert (Abb.34). Ohlmeier (118) fand nach 8-tägiger Dauertherapie mit 1x120 mg ISDN ret eine Steigerung der Arbeitskapazität um 193 % gegenüber dem Leerwert.

Vergleich 1x80 - 1x120mg ISDN retard

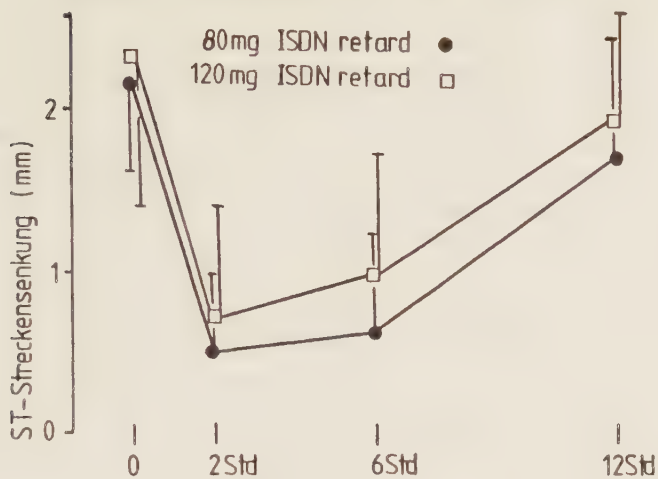


Abb. 53

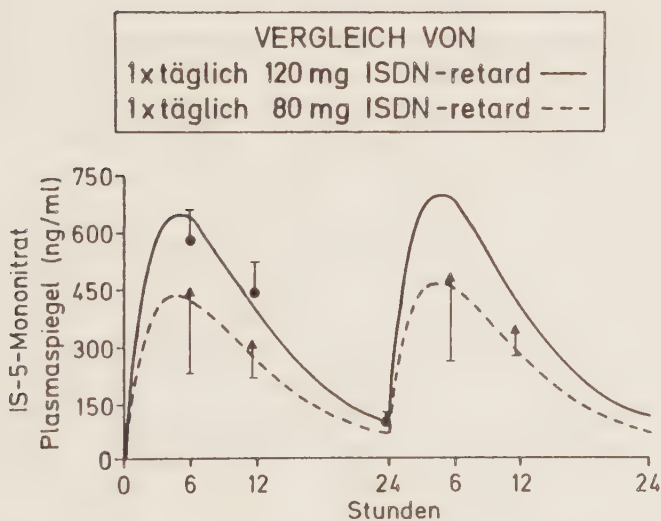


Abb. 54

Eine 24 Stunden-Wirkung war nicht nachweisbar, was durch die eigene vorliegende Untersuchung bestätigt wurde. Die 12-Stunden-Wirkung auf die belastungsinduzierte ST-Senkung muß somit als unzureichend bezeichnet werden, zumal wenn man bedenkt, daß in der Studie von Silber (91) eine Wirkungsdifferenz von 40 % zum Leerwert eine ST-Senkung von 1.2 mm zum Zeitpunkt der Ergometrie bedeutet, und in der eigenen vorliegenden Studie nach 12 Stunden bei Ergometrie eine durchschnittliche ST-Senkung von 1.9 mm bestand, trotz der auf den ersten Blick noch recht gut erscheinenden Prozentualwerte.

In der vorliegenden Studie zeigte sich weiterhin, daß von den 10 Patienten, die unter Therapie ein Verschwinden der Symptome angegeben hatten, nach 12 Stunden 9 Patienten wieder über AP-Beschwerden klagten und nur 1 Patient beschwerdefrei geblieben war. Somit konnte weder eine befriedigende antiischämische (Abb.55) noch antianginöse (Abb.56) 12-Stunden-Wirkung nachgewiesen werden.

Was ist nun der Grund für diese unbefriedigende 12-Stunden-Wirkung ?

Zunächst einmal muß festgestellt werden, daß eine Steigerung der Dosis von 80 mg ISDN ret auf 120 mg ISDN ret keine Verbesserung der ST-Streckensenkung ergibt. Eher das Gegenteil ist der Fall (Abb.53): Unter 80 mg ISDN ret kam es zu einem Rückgang der ST-Streckensenkung im Vergleich zum Leerwert nach 2 Stunden um 77 % gegenüber 70 % unter 120 mg ISDN ret, nach 6 Stunden um 73 % gegenüber 60 % und nach 12 Stunden zu einem Rückgang um 26 % gegenüber 20 % unter 120 mg ISDN ret. Diese Unterschiede erscheinen zunächst unverständlich. Betrachtet man dazu allerdings gleichzeitig die Plasmaspiegel von 120 mg ISDN ret (Abb.54/55), zeigt sich, daß hier die Wirkungsabnahme nicht auf einem Abfall der Plasmaspiegel von IS-5-MN beruht. 12 Stunden nach Applikation liegen die Plasmaspiegel für IS-5-MN doppelt so hoch, als nach 2 Stunden (Abb.57). Das klinische Wirkungsmaximum liegt aber bei 2 Stunden pA. Es handelt sich also um eine Wirkungsabschwächung trotz hoher Plasmaspiegel an IS-5-MN. Folglich muß eine rasche Toleranzentwicklung innerhalb 12 Stunden bei Applikation von 120 mg ISDN ret angenommen werden. Allerdings handelt es sich nur um eine Wirkungsabschwächung und nicht um einen kompletten Wirkungsverlust.

ST-STRECKENSENKUNG

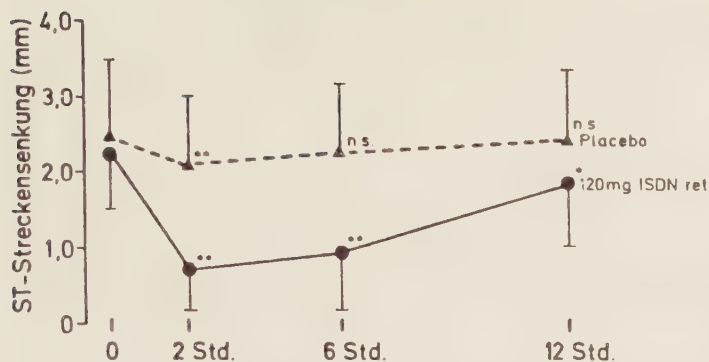


Abb. 55

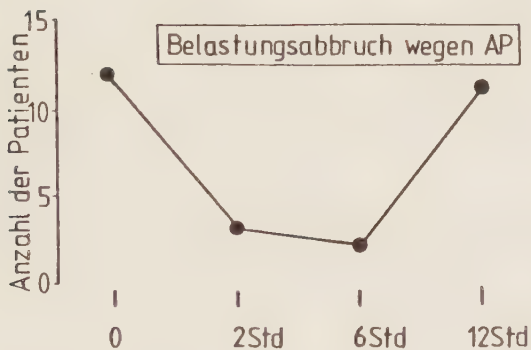


Abb. 56

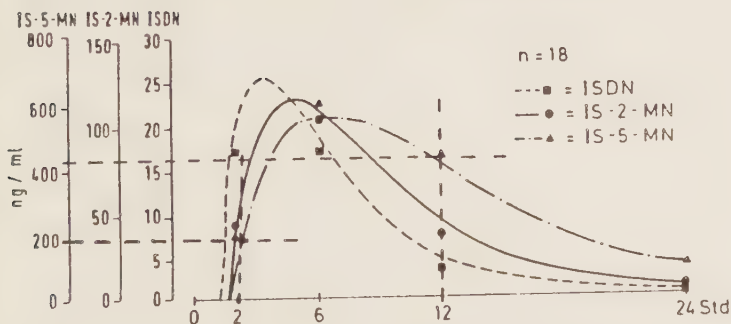


Abb. 57

Eine verbesserte 12-Stunden-Wirkung erzielte Silber (155) mit 2x täglicher 80 mg ISDN ret Medikation bei 6-stündigem Dosierungsintervall (8 Uhr-14 Uhr) und einem anschließenden 18-stündigen nitratarnten Intervall. So konnte nach Langzeittherapie am 12-Stunden-Wert eine fast unverminderte Wirkung bzgl. der ST-Senkungsabnahme auf 0.8 mm, entsprechend einer Reduktion um 60 % des Ausgangswertes dokumentiert werden. Dieselbe gute Wirkung konnte für die Auswurfraction nach 12 Stunden mit 58 % EF gezeigt werden, was einer prozentualen Steigerung um 40 % des Ausgangswertes mit 42 % EF bedeutet. Offensichtlich reicht also ein 18-stündiges nitratarntes Intervall, um die Entstehung einer Toleranz zu vermeiden (Abb.58/59). Was versteht man nun genau unter nitratarnt, welche kritischen Schwellenwerte müssen eingehalten werden und welche Beziehungen bestehen eigentlich zwischen antiischämischer, antianginöser Wirkung einerseits und Plasmaspiegeln andererseits?

5.7. Einfluß der Plasmaspiegel auf die Toleranzentstehung

Von mehreren Untersuchern wurden zwischenzeitlich interindividuelle Beziehungen zwischen Dosishöhe und Wirkungsdauer einerseits (25,162,177,78) und intraindividuelle Beziehungen zwischen Dosishöhe und Wirkungsmaß andererseits (144,16) nachgewiesen. Allerdings besteht keine direkte Abhängigkeit zwischen Dosishöhe und Toleranzentwicklung, wie oben bereits erörtert.

Es lag also nahe, die Plasmaspiegel der Nitrate bzw. deren aktiven Metaboliten zu untersuchen.

Nach Applikation eines ISDN-Präparates kommt es zum Anfall 2er Metaboliten, dem IS-2-MN und dem IS-5-MN. Im Zeitverlauf der Plasmakonzentrationen zeigt sich, daß das ISDN als Reinsubstanz mit seiner Plasmakonzentration als erstes gegen Null geht, IS-5-MN bleibt als längstes, selbst nach 24 Stunden noch nachweisbar (4,80,38,39).

BELASTUNGS-EF und ST-STRECKENSENKUNG
bei 80 mg ISDN-retard 8⁰⁰ und 14⁰⁰

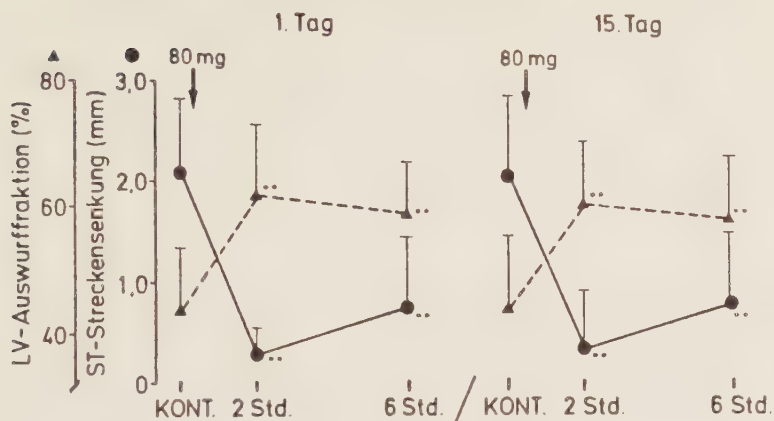


Abb. 58

BELASTUNGS-EF und ST-STRECKENSENKUNG
am 15. Tag bei 80 mg ISDN-retard 8⁰⁰ und 14⁰⁰

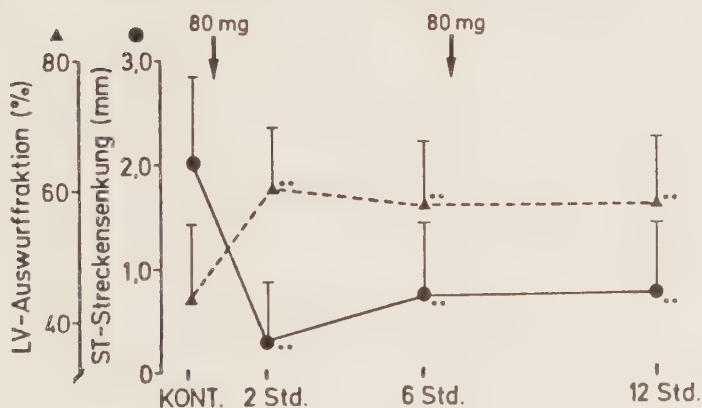
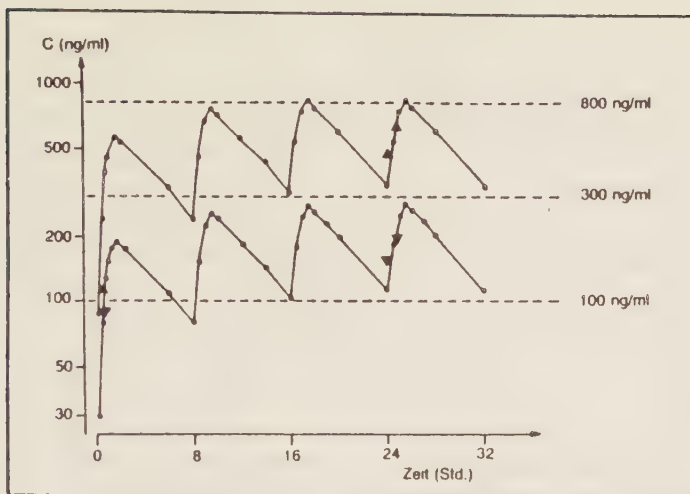


Abb. 59

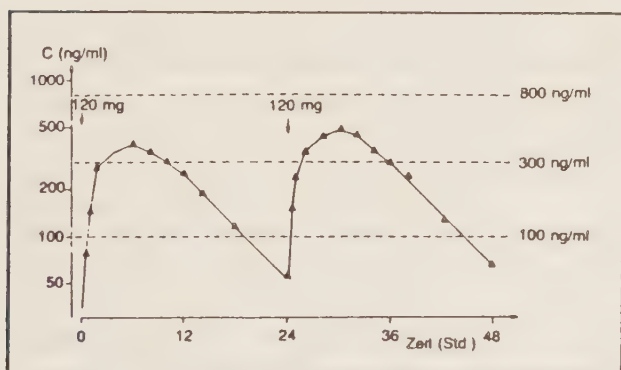
über diese Plasmakonzentrationsbestimmungen liegen mehrere Arbeiten von Abshagen (4), Gladigau (80), Rudolph und Blasini (25,23,24,131), Jansen und Tauchert (91,174) und Silber vor. Weitere Daten wurden in der vorliegenden Untersuchung gewonnen. So wurden für 1x20 mg ISDN maximale Plasmakonzentrationen für ISDN von 35 ng/ml, für IS-2-MN von 45 ng/ml und für IS-5-MN von 165 ng/ml (Abshagen, 4) (Abb.51) gefunden. Bei Mehrfachdosierung von 4x40 mg ISDN (Blasini, 24) lagen die Plasmaspiegel von ISDN zwischen 2 und 30 ng/ml, für IS-2-MN zwischen 30 und 60 ng/ml und für IS-5-MN zwischen 350 und 600 ng/ml (28) (Abb.48).

Bei diesem Dosierungsschema wurde Toleranzentwicklung beobachtet, nach 36-stündiger Nitratpause jedoch wieder vollständiges Ansprechen auf Therapie erzielt. In der Nitratpause waren die Plasmaspiegel abgefallen, sodaß nur noch geringe Mengen an IS-5-MN nachgewiesen werden konnten. Somit war ein wichtiger Zusammenhang hergestellt zwischen kontinuierlichen Plasmaspiegeln und Toleranzentstehung einerseits, und Plasmaspiegelabfall und Wiederherstellung der Ansprechbarkeit andererseits. Jansen (28) fand bei einer 3x60 mg ISDN-Applikation Plasmakonzentrationen von IS-5-MN zwischen 350 und 800 ng/ml (28) (Abb.60). Auch bei dieser Dosierung wurde Toleranz beobachtet. In einer weiteren Untersuchung zeigte eine 3x20 mg ISDN-Applikation Plasmaspiegel zwischen 100 und 300 ng/ml IS-5-MN und keinen Wirkungsverlust (91,28) (Abb.60). Es scheint daher eine untere zu unterschreitende Plasmakonzentrationsschwelle zu geben, um Nitrattoleranzentstehung vermeiden zu können. Diese Vermutung wird aber durch andere Untersuchungen mit hochdosierten ISDN-Retardpräparaten in Frage gestellt. So fand Silber (162) mit 2x80 mg ISDN ret bei 6-stündigem Dosierungsintervall und 18-stündigem applikationsfreiem Intervall keine Toleranzentwicklung. Rechnerisch wurden dabei 24 Stunden nach Applikation der ersten Kapsel bei Langzeittherapie minimale Plasmaspiegel an IS-5-MN von 100-150 ng/ml und Maximalwerte nach Applikation der zweiten Kapsel von bis zu 500 ng/ml ermittelt (28) (Abb.49). Eine Toleranzentwicklung blieb bei diesem Dosierungsschema aus.



Berechnete (● — ●) und gemessene (▲ bzw. ▼) Plasmakonzentrationen des Hauptmetaboliten IS-5-N nach oraler Gabe von 3 × täglich 20 mg ISDN (untere Kurve) bzw. 60 mg ISDN (obere Kurve). Dosierungsintervall: jeweils 8 Std. Steady-state-Konzentrationen sind nach der 4. Dosierung erreicht.

Abb. 60



Gemessene Plasmakonzentrationen des Hauptmetaboliten IS-5-N nach oraler Gabe von 1 × täglich 120 mg ISDN-retard. Steady state ist nach der 2. Dosierung erreicht.

Abb. 61

In einer anderen Arbeit fanden Blasini et al. nach Applikation von 120 mg ISDN ret ein Maximum der IS-5-MN- Spiegel von 300-400 ng/ml, einen 12-Stunden-Wert von etwa 200-300 ng/ml und einen 24-Stunden-Wert von 60-100 ng/ml (25,28) (Abb.61). In der eigenen vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei 120 mg ISDN ret nach 2 h ein IS-5-MN-Wert von 208 ± 100 ng/ml, ein Maximalwert von 589 ± 139 ng/ml nach 6 Stunden und ein 12-Stunden-Wert von 446 ± 127 ng/ml. 24 h nach Applikation zeigte sich noch ein IS-5-MN-Spiegel von 105 ± 39 ng/ml (Abb.52/62). Der angenommene allgemeingültige kritische Schwellenwert von 100 ng/ml, der zur Verhütung von Toleranz unterschritten werden sollte, muß in Frage gestellt werden, da er nur von einigen Patienten am 12-Stunden-Wert eingehalten wird, ohne die Folge einer Toleranzentstehung. Zumindest muß vermutet werden, daß dieser kritische Spiegel interindividuell verschieden hoch liegt.

Als wesentlicher Mechanismus der Toleranzentstehung kann somit ein konstant hoher Plasmaspiegel von ISDN, IS-5-MN oder GTN angesehen werden. Zur Vermeidung muß ein nitratarmes Intervall eingehalten werden. Eine untere Plasmaspiegellgrenze des nitratarmen Intervalls für IS-5-MN kann nicht exakt angegeben werden, vielmehr sind oszillierende Plasmaspiegel der entscheidende Faktor der Vermeidung von Toleranzentstehung (Abb.64/65). Oszillierende Plasmaspiegel werden nicht erreicht durch kontinuierliche Nitratzufuhr mittels Nitropflaster oder Nitroinfusion als Langzeittherapie. Außerdem bewirken Retardpräparate, wenn sie 3x täglich in gleichen Dosierungsintervallen verabreicht werden oder wenn sie 2x täglich in 12-stündigem Dosierungsintervall verabreicht werden, eine rasche Toleranzentstehung. Oszillierende Plasmaspiegel fordern ein nitratarmes Intervall. Dies ist am besten mit hochdosierten Retardpräparaten erreichbar, entweder durch 1x80 mg oder 1x120 mg ISDN ret (Abb.54), oder aber durch 2x80 mg ISDN ret bei einem Dosierungsintervall von 6 Stunden und einem nitratarmen Intervall von 18 Stunden (Abb.49). Auch unter Medikation mit 2x20 mg IS-5-MN morgens und abends findet sich eine dauerhafte, in ihrem Ausmaß aber schon leicht abgeschwachte antischamische Wirkung (Rennhack 133) (Abb.66). Ebenso zeigt eine 2x20 mg ISDN ret Applikation morgens und mittags (Rudolph 139) (Abb.67) bei Langzeittherapie eine voll erhaltene Wirksamkeit.

NITRAT - PLASMASPIEGEL nach 120 mg ISDN retard

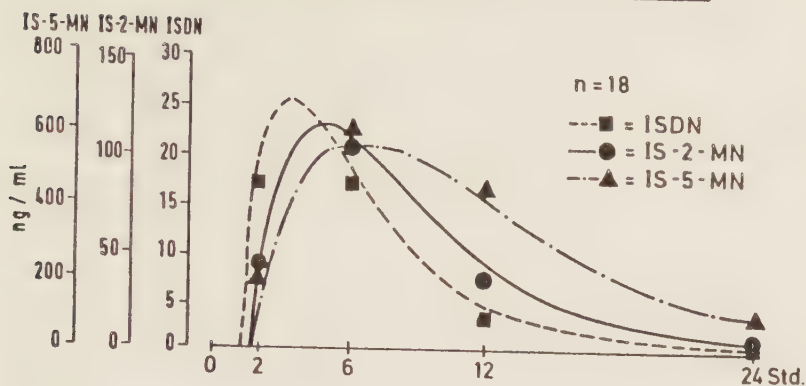


Abb. 62

VERGLEICH VON 1x täglich 120 mg ISDN-retard — 1x täglich 80 mg ISDN-retard - - -

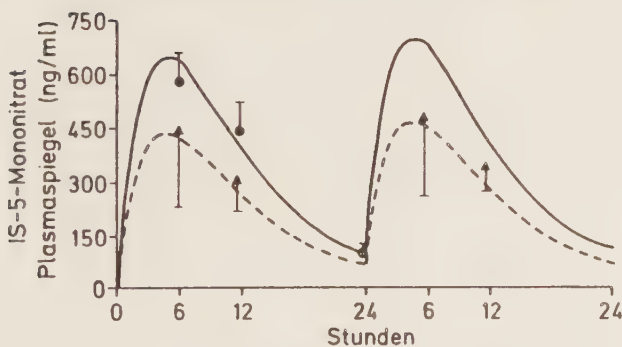
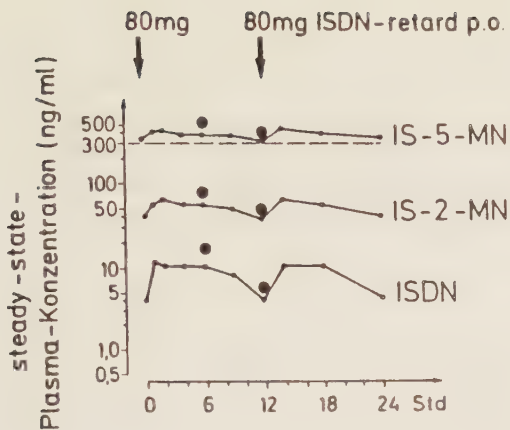


Abb. 63

Ob diese niedrigen IS-5-MN-Spiegel in der Lage sind nächtliche, spontane bzw. stumme Myokardischämien zu verhindern, ist unklar. Bei Patienten mit überwiegend nächtlicher Symptomatik kann das Dosierungsschema zeitlich verschoben, mit Applikation abends und nachts, angewandt werden (160).

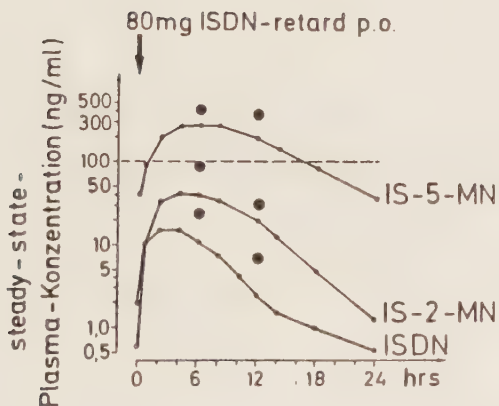
Eine Einhaltung dieser Plasmakonzentrationskurven garantiert jedoch keine optimale Wirkung. Aus der eigenen Untersuchung ging eine fehlende Beziehung zwischen Plasmaspiegeln von IS-5-MN, IS-2-MN und ISDN einerseits, und Wirkungsausmaß (ST-Senkung) andererseits hervor, wobei die Korrelationskoeffizienten für ISDN bei 0.1, für IS-2-MN bei 0.1 und für IS-5-MN bei 0.2 lagen (Abb.68).

Somit können aus gemessenen Plasmaspiegeln keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer Nitrattherapie gezogen werden. Es sind also weiterhin mehr oder weniger aufwendige klinische Untersuchungen nötig, um die antiischämische Therapie von Patienten mit Myokardischämie zu überprüfen. Wie bereits erwähnt, fällt in der Plasmaspiegel-Wirkungskurve auf, daß es einerseits Patienten gibt, die bei niedrigen Plasmaspiegeln bereits eine 100 %ige Wirkung zeigen (Abb.70), andererseits Patienten auffallen, die auch bei hohen Plasmaspiegeln für alle 3 Substanzen nur eine maximal 40 %ige Wirkung auf die Verminderung der ST-Senkung zeigen. Auf die positive intraindividuelle Beziehung zwischen Dosishöhe und Wirkungsausmaß wurde bereits hingewiesen (Schneider 144, Becker 16). Darüberhinaus aber konnten Schneider (143) und auch Kenedi (150 Abb.7) eine positive intraindividuelle Beziehung zwischen steigenden IS-5-MN-Plasmaspiegeln und Reduktion der ST-Senkung nachweisen (Abb.69). Dieser Zusammenhang wurde bereits 1980 von Elasinl (26) mit Steigerung einer ISDN-Retard-Dosis von 20 mg auf 60 mg aufgezeigt. 1985 wurde dieser intraindividuelle Zusammenhang durch Akhras et al. (5) auch auf die Steigerung von 20 mg IS-5-MN auf 40 mg nachgewiesen.



- = Pat. mit KHE und Toleranzentwicklung
- = gesunde Probanden

Abb. 64



- = Pat. mit KHE ohne Toleranzentwicklung
- = gesunde Probanden

Abb. 65

Daraus läßt sich die Folgerung ableiten, daß Patienten, die bei höheren Plasmaspiegeln nur eine unzureichende antischämische Wirkung zeigen, bei Steigerung der Dosis eine verbesserte Wirkung zeigen. Dieses Verfahren der individuellen Plasmaspiegelmessung mit exakter Dosiseinstellung ist ziemlich zeitaufwendig, umständlich und letztendlich auch teuer und somit für Klinik oder gar Praxis ungeeignet. Darüberhinaus ist dieses exakte Verfahren nicht notwendig. Werden nämlich dem Patienten von vorneherein hohe Nitratdosen mit folglich hohen Plasmaspiegeln verabreicht, profitieren dadurch Patienten, die höhere Plasmaspiegel benötigen. Patienten, die nur niedrige Plasmaspiegel benötigen, erleiden dadurch keinen Nachteil, da keine zusätzlichen Nebenwirkungen auftreten (150). Darüberhinaus sollte nicht vergessen werden, daß eine 1x tägliche Einnahme für den Patienten wesentlich bequemer ist, mit der Folge einer wesentlich verbesserten Compliance.

6. Interindividuelle Unterschiede der Nitratantwort

Wie bereits erwähnt sprechen nicht alle Patienten, aufgrund der intra-individuellen Dosis-Wirkungsbeziehung, auf Nitrate gleich an. In der vorliegenden Untersuchung zeigten von 18 Patienten 4 eine 100 %ige Initialantwort, 6 Patienten eine 60-80 %ige Wirkung und 8 Patienten eine Wirkung unter 40 % bzgl. der Verringerung der ST-Strecken-Senkung. Von den 4 Patienten mit 100 %iger Initialwirkung zeigte sich nach 12 Stunden ein Wirkungsausmaß von 9 %, 36 %, 61 % und 68 %, bei den 6 Patienten mit mittlerer Initialantwort von 60-80 % wurden 12-Stunden-Wirkungen von 15-36 % gefunden, bei den 5 Patienten mit 40-60 %iger Initialwirkung zeigte sich eine 12-Stunden-Wirkung von 0-56 %. Bei den beiden Patienten mit einer Anfangswirkung zwischen 20 und 40 % ergab sich eine 12-Stunden-Wirkung von 10 und 13 %. Und bei dem Patienten mit einer Anfangswirkung von 18 % ergab sich eine 12-Stunden-Wirkung von 6 % .

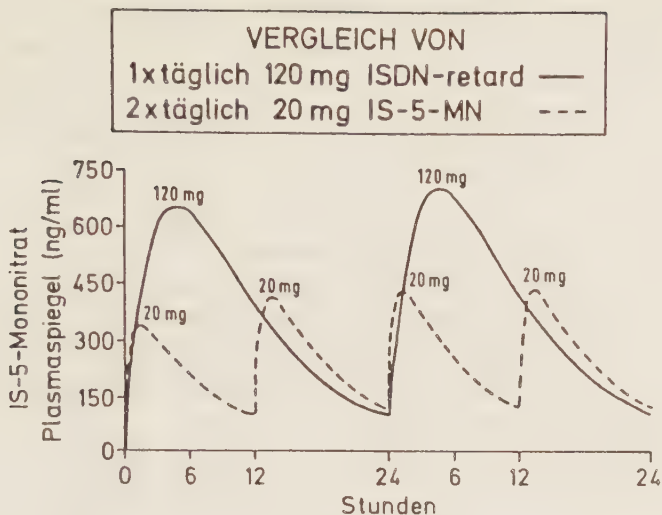


Abb. 66

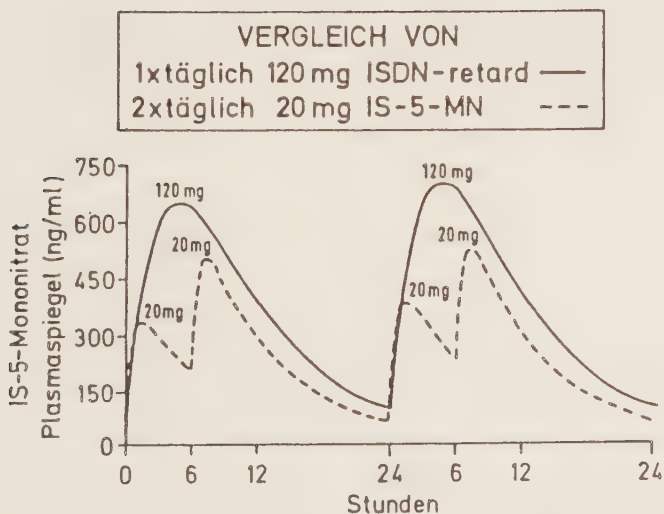


Abb. 67

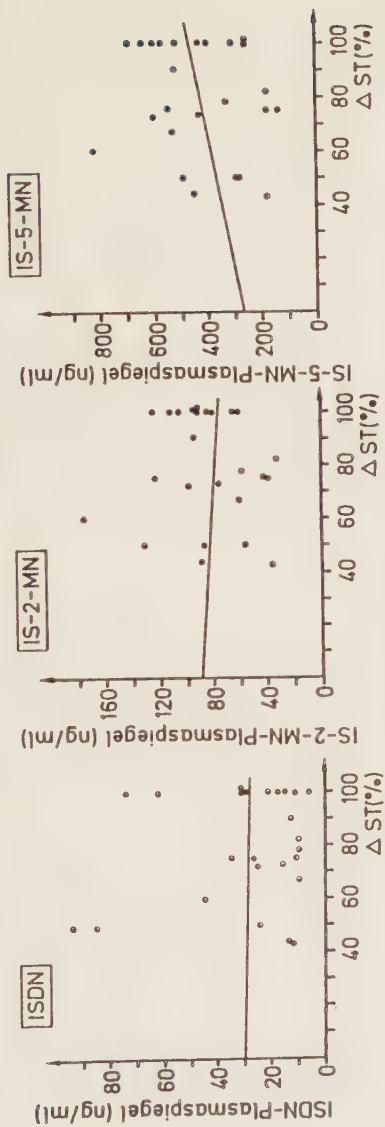
Allerdings zeigte auch ein Patient bei 57 %iger Initialwirkung einen vollständigen Wirkungsverlust nach 12 Stunden. Somit läßt sich außerdem tendenziell eine Beziehung zwischen guter Initialantwort und 12-Stunden-Wirkung herstellen. Patienten mit guter 12-Stunden-Wirkung können mit Sicherheit nicht a priori von Patienten mit schlechter 12-Stunden-Wirkung unterschieden werden.

7. Kritische Betrachtung der Untersuchungsparameter

Um vergleichbare Studienergebnisse zu erhalten, sind gemeinsame Untersuchungsmethoden und Untersuchungsparameter nötig. In der Praxis findet sich eine Vielzahl von Methoden zur Durchführung der Belastungsergometrie. Es finden sich Laufband-, und Armergometer, der Step-Test und das Fahrradergometer sitzend, liegend oder halbsitzend.

Die Belastungen werden entweder mit konstanter Belastungsstufe oder ansteigenden Belastungsstufen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser verschiedenen Methoden werden ebenfalls unterschiedlich sein. So treten beim Step-Test oder Laufbandtest eher Einflüsse seitens Erkrankungen des Bewegungsapparates auf, da ja hier das Körpergewicht mitgetragen werden muß. Zum anderen ist die hämostatische Situation im Stehen anders als z.B. beim Fahrradergometer in halbsitzender Position (Beine unter dem Herzniveau) oder liegender Position mit den Beinen über dem Herzniveau (121). So konnte bei Erhöhung der Beine über das Herzniveau eine Abschwächung der nitratinduzierten Venodilatation nachgewiesen werden (184).

FEHLENDE BEZIEHUNG ZWISCHEN NITRAT-PLASMASPIEGELN
und ANTI-ISCHÄMISCHER WIRKUNG



prozentuale Änderung der ST-Streckensenkung ("NITRATWIRKUNG")

Abb. 68

Als objektiver Untersuchungsparameter sollte die Veränderung der ST-Strecke als nicht-invasives Verfahren herangezogen werden. Andere Parameter haben sich als wenig vergleichbar und unzuverlässig herausgestellt.

So hängt die Auswertung der AP-Symptomatik stark vom subjektiven Empfinden des Patienten ab, ist folglich sehr variabel und kann objektiv nicht kontrolliert werden. Auch die Auswertung der Arbeitskapazität stellt einen subjektiv stark beeinflussten Parameter dar, der vor allem durch Einflußnahme des Untersuchers verändert werden kann. Des weiteren kann der Verbrauch an sublingualem Nitrat nur als grober Anhalt für den Therapieerfolg bezeichnet werden, da ja nicht die Symptome, sondern die Ursachen erfolgreich behandelt werden sollten. Vor Einbeziehen von Patienten in Nitratstudien, muß unbedingt deren Ansprechen auf Nitrattherapie überprüft werden. Bei sogenannten Non-, oder Mal-Respondern lassen sich mit Sicherheit keine allgemeingültigen Aussagen über die Nitratwirkung machen.

Gemeinsame Untersuchungsmethoden bei gleichen Untersuchungsparametern wurden somit wesentlich zu einer verbesserten Vergleichbarkeit der Studienergebnisse beitragen.

8. Kombinationstherapie

Nachdem bereits festgestellt wurde, daß ein maximal möglicher Schutz über 24 Stunden mit Nitraten nicht gegeben ist, sollte diese therapeutische Lücke mit einer antiischämischen Kombinationstherapie mit Beta-Blocker (z.B. Propanolol 159) oder Calcium-Antagonist (z.B. Verapamil 159), sofern keine Kontraindikationen bestehen, überbrückt werden. Beide Kombinationen zeigen eine identische antiischämische Wirkung. Bei einem Teil der Patienten führt allerdings erst eine 3er Kombination aus ISDN, Propanolol und Verapamil zu einem optimalen Ergebnis, ohne dabei eine Verschlechterung der Pumpfunktion zu verursachen (Silber 163, Abb.71/72). Diese Kombinationstherapie findet Anwendung zum einen bei ungenügendem Ansprechen der Patienten auf Nitrate, zum anderen, wenn der Patient neben belastungsinduzierter Ischämie tagsüber auch nächtliche Ischämien oder Ruheischämie zeigt und somit durch Nitrattherapie alleine nicht vollständig geschützt ist.

INTRA-INDIVIDUELLE BEZIEHUNG
ZWISCHEN IS-5-MN PLASMASPIEGEL
UND ANTI-ISCHÄMISCHER WIRKUNG

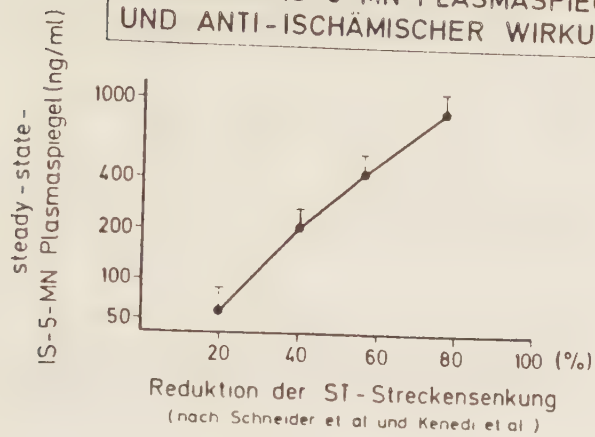


Abb. 69

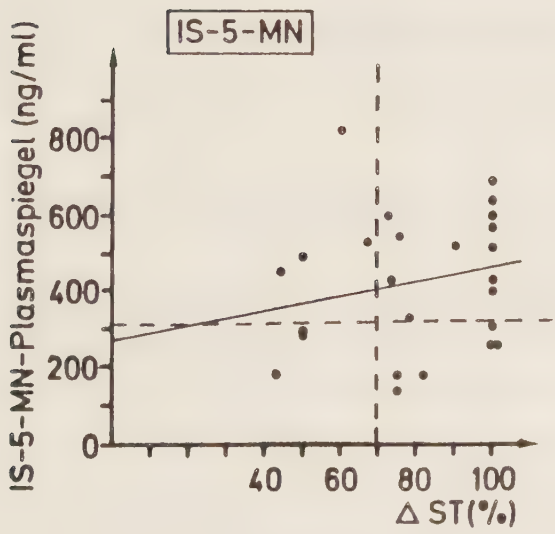


Abb. 70

ST-STRECKSENSUNG UND AUSWURF- FRAKTION WÄHREND BELASTUNG

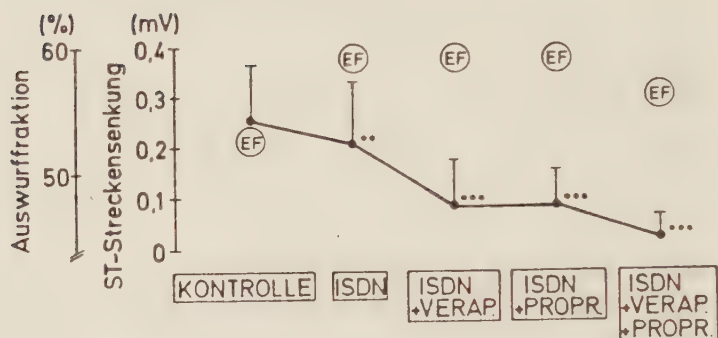


Abb. 71

LINKSVENTRIKULÄRE AUSWURFFRAKTION

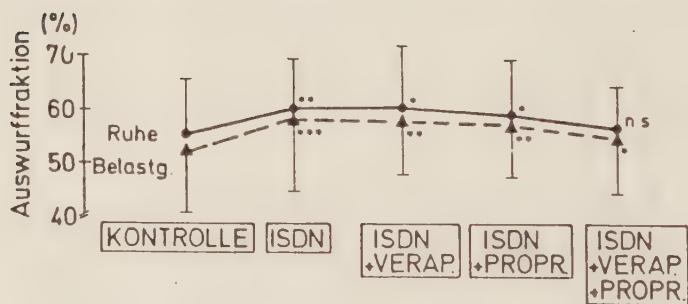


Abb. 72

Zusammenfassung

Teil B: Therapie mit 1x120 mg ISDN ret

- Eine 12 Stunden-Wirkung von mehr als 40 % auf die Reduktion der ST-Strecken-Senkung besteht nur bei 1/6 der Patienten
- Die 12 Stunden-Wirkung beträgt etwa 40 % der maximalen Wirkung nach 2 h.
- ISDN 120 mg ret erbringt keine gesteigerte Wirkung auf die Verbesserung der ST-Streckensenkung im Vergleich zu ISDN 80 mg ret
- 12 Stunden nach Applikation kommt es unter 120 mg ISDN ret zu einer deutlichen Wirkungsabschwächung trotz hoher Plasmaspiegel an IS-5-MN, sodaß eine rasche Toleranzentwicklung innerhalb von 12 Stunden angenommen werden muß
- Es besteht keine interindividuelle Beziehung zwischen Plasmaspiegeln und antiischämischer Wirkung. Es sind somit keine Rückschlüsse von Plasmaspiegeln auf die klinische Wirkung möglich
- Es bestehen aber intraindividuelle Plasmaspiegel-Wirkungsbeziehungen
- Eine individuelle Überprüfung ist aber unpraktikabel und unnötig. Daher hochdosierte Therapie, um möglichst alle Patienten abzudecken
- Für Toleranzentwicklung ist das Dosierungsschema entscheidend
- Oszillierende Plasmaspiegel vermeiden Toleranzentstehung
- Konstante Plasmaspiegel sind für Toleranzentstehung verantwortlich
- Ein nitratarmes Intervall ohne feste Schwellenwerte muß eingehalten werden

-Dosishöhe und galenische Zubereitung sind nicht direkt für Toleranz-
entstehung verantwortlich

-Patienten mit schlechter 12-Stunden-Wirkung sind nicht a priori erkennbar

-Für 24-Stunden-Schutz ist eine Kombinationstherapie wünschenswert, falls
keine Kontraindikationen vorliegen.

Literatur

1. Abenavoli T, Rubler S, Fisher VJ, Axelrod HI, Exercise testing with myocardial scintigraphie in diabetic males. Circ. 63: 54-64, 1981
2. Abrams J, Pharmacology of nitroglycerin and long-acting nitrates. AmJCard 56: 12A - 18A, 1985
3. Abshagen U, Spörl-Radun S, First data on effects and pharmacokinetics of IS-5-MN in normal man. Eur J Clin Pharm 19: 423-429, 1981
4. Abshagen U, Betzien G, Endeke R, Kaufmann B, Neugebauer G, Pharmacokinetics and metabolism of ISDN after intravenous and oral administration. Eur J Clin Pharmacol 27: 637-644, 1985
5. Akras F, Jefferies S, Jackson G, IS-5-MN - effective monotherapy in chronic stable angina. Z. Kardiol. 74, Suppl 4: 16-20, 1985
6. Antman E, Muller S, Goldberg R, Alpin M, Rubenfire B, Nifedipine therapy for coronary artery spasm. Experience in 127 patients. NewEnglJMed 302: 1269, 1980
7. Arakis H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M, Diurnal distribution of ST segment. Elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: A study by ambulatory ECG monitoring. Circ. 67: 995-1000, 1983
8. v. Arnim, ST-Segment-Analyse im Langzeit-EKG. DMW 110, 26: 1047-1051, 1985
9. v. Arnim T, Selwyn AP, Fox KM, Ischämietypische ST-Senkungen im Langzeit-EKG. Untersuchungen zu Häufigkeit und Variabilität bei ambulanten Patienten. Z. Kardiol 71: 602, 1982

10. v. Arnim, Krawitz W, Bolte HD, Nächtlich Angina Pectoris Anfälle.
Internist 25: 506-509, 1984

11. v. Arnim T, Autenrieth G, Bolte HD, Acute myocardial infarction during
continuous electrocardiographic ST-Segment recording. Possible role of
bradycardia and hypotension induced by glyceryl-trinitrate.
BritHeartJ 51: 575-577, 1984

12. v. Arnim T, Höfling B, Schreiber M, Bolte HD, Beziehungen zwischen
ST-Segment Veränderungen im Langzeit-EKG und Angina Pectoris.
Verh. dtsh. Gesellsch. f. innere Med 89: 477-480, 1983

13. Badger RS, Brown BG, Gallery Ch, Bolson EL, Dodge HT, Coronary artery
dilatation and hemodynamic responses after ISDN therapy in patients
with coronary artery disease. AmJCard 56: 390-395, 1985

14. Balasubramanian V, Lahiri A, Green HL, Scott FD, Rafferty EB,
Ambulatory ST segment monitoring: Problems, pitfalls, solutions, and
clinical application. BritHeartJ 44: 419-425, 1980

15. Battock DJ, Levitt PV, Steele PP, Effects of ISDN and nitroglycerin on
central circulatory dynamics in coronary artery disease.
AmHeartJ 92: 455-458, 1976

16. Becker HJ, Dosis-Wirkungs-Relation von Calcium-Antagonisten und ISDN
bei Patienten mit stabiler AP, in: Calcium-Antagonismus: 318-325,
Fleckenstein A, Roskamm H, Springer-Verlag 1980

17. Berson A, Pipberger H, The low-frequency response of
electrocardiographs, a frequent source of recording errors.
AmHeartJ 71 (6): 779-789, 1966

18. Bertrand ME, Lablanché JM, Rousseau MF, Varembourg HH, Surgical
treatment of variant angina: use of plexectomy with aortocoronary
bypass. Circ. 61: 877-882, 1980

19. Bethke KP, Gonska ED, ST-Segment-Analyse im Langzeit-EKG: Ist die Methode ausgereift? DMW 110: 1023-1024, 1985

20. Betriu A, Pomar JL, Bourassa MG, Grondin GM, Influence of partial sympathetic denervation on the results of myocardial revascularisation in variant angina. AmJCard 51: 68, 1983

21. Biagiani A, L'Abbate A, Emdin M, Testa R, Mazzei MG, Carpeggiani C, Michelassi C, Andreotti F, Electrocardiographic monitoring: temporal versus spatial information and data processing. CanJCard suppl A, 142 A - 148 A, 1986

22. Blackburn H, Katigbak R, What electrocardiographic leads to take after exercise? AmHeartJ 67: 184-185, 1964

23. Blasini R, Reiniger G, Brüggemann V, Rudolph W, Vermeidung einer Toleranzentwicklung unter ISDN durch Intervalltherapie. Herz 9: 166, 1984

24. Blasini R, Froer KL, Blüml G, Rudolph W, Wirkungsverlust von ISDN bei Langzeitbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Herz 7: 250-258, 1982

25. Blasini R, Brüggemann U, Reiniger C, Rudolph, Langzeittherapie der Belastungs-Angina Pectoris durch einmal tägliche Verabreichung von 120 mg ISDN in retardierter Form. Herz 10: 163-171, 1985

26. Blasini R, Brüggemann U, Mannes A, Froer KL, Hall D, Rudolph W, Wirksamkeit von ISDN in retardierter Form bei Langzeitbehandlung. Herz 5: 298-305, 1980

27. Bogaert MG, De Schaepdryer AF, Tolerance towards glyceryl trinitrate in dogs. Arch Int Pharmacodyn Ther 171: 221, 1968

28. Bonn R, Langzeittherapie der Angina Pectoris bei ISDN: keine Wirkungsabschwächung bei richtiger Dosierung. Herz/Kreislauf 2: 84-88, 1986
29. Bragg-Renschel DA, Anderson C, Winkle R, Frequency response characteristics of ambulatory ECG monitoring systems and their implications for ST segment analysis. AmHeartJ 103: 20-31, 1982
30. Brown BG, Bolson DE, Petersen RB, Pierce CD, Dodge HT, The mechanisms of nitro-glycerin action: Stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. Circ. 64: 1089-1097, 1981
31. Brown BG, Response of normal and diseased epicardial coronary arteries to vasoactive drugs: Quantitative arteriographic studies. AmJCard 56: 23 E - 29 E, 1985
32. Brunner D, Meshulam N, Zerieker F, Effectiveness of sustained-action ISDN on exercise-induced myocardial ischemia. Chest 66: 282-287, 1974
33. Brunton TL, Use of nitrate of amyl in angina pectoris. Lancet II: 97-98, 1857
34. Bussmann WD, Anfalls-, und Langzeitbehandlung der Angina Pectoris mit Nitraten. Z. Kardiologie 72: 305-312, 1983
35. Carlens P, Holmgren A, Jonasson R, Landou C, Orinius E, ST Depression and left ventricular haemodynamics during exercise in patients with angina pectoris. Acta Med Scand 214: 43-47, 1983
36. Carr CJ, History of the synthesis and pharmacology of ISDN. AmHeartJ 110: 197-201, 1985
37. Cecchi AC, Dovellini EV, Marchi F, Pucci P, Santora GM, Silent myocardial ischemia during ambulatory ECG-monitoring in patients with effort angina. JACC 1: 934-939, 1983

38. Chasseaud LF, Down WH, Grundy RK, Concentrations of the vasodilator ISDN and its metabolites in the blood of human subjects.
Europ J clin Pharmacol 8: 157-160, 1975
39. Chasseaud LF, Taylor T, Major RM, Taylor IW, Luckow V, Darragh A,
Pharmakokinetik von ^{14}C - ISDN nach verschiedenen Retard-
formulierungen. Arzneim Forsch 33 II : 1298-1301, 1983
40. Chasseaud LF, Pharmacokinetics and bioavailability of different
nitrate preparations. Vascular Medicine 10: 176-185, 1984
41. Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M,
Asymptomatic transient ST-changes during ambulatory ECG-monitoring in
diabetic patients. AmHeartJ 110: 529-534, 1985
42. Chierchia S, Lazzari M, Freedman B, Brunelli B, Maseri A, Impairment
of myocardial perfusion and function during painless myocardial
ischemia. JACC 1(3): 924-930, 1983
43. Clarke B, Ewing DJ, Campbell JW, Diabetic autonomic neuropathy.
Diabetologia 17: 195-206, 1979
44. Cocco G, Braun S, Strozzi C, Leishman B, Chu D, Rochat N, Asymptomatic
myocardial ischemia in patients with stable and typical angina
pectoris. Clin. Cardiol. 5, 403-408, 1982
45. Cohn PF, Silent myocardial ischemia in patients with a defective
anginal warning system. AmJCard 45, 697-702, March 1980
46. Cohn PF, When is concern about silent myocardial ischemia justified?
Annals of Internal Med 100 (4): 597-599, 1984
47. Cohn PF, Brown E, Wynne J, Holman L, Atkins H, Global and regional
left ventricular ejection fraction abnormalities during exercise in
patients with silent myocardial ischemia. JACC 1(3): 931-933, 1983

48. Cohn PF, Silent myocardial ischemia: Classification, prevalence, prognosis. *AmJMed* 79: suppl 3A, 2-6, 1985
49. Cohn PF, Seminar on asymptomatic coronary artery disease. Introduction. *JACC* 1(3): 922-923, 1983
50. Cohn PF, Time for a new approach to management of patients with both symptomatic and asymptomatic episodes of myocardial ischemia. *AmJCard* 54: 1358-1359, 1984
51. Crandall LA, Leake CD, Loevenhart AS, Muehlberger CW, Acquired tolerance and cross tolerance between the nitrous and nitric acid esters and sodium nitrite in man. *J Pharm Exp Ther* 41: 103, 1931
52. Crawford M, Mendoza C, O'Rourke R, White D, Boucher C, Gorwit J, Limitations of continuous ambulatory electrocardiogram monitoring for detecting coronary artery disease. *Annals of Internal Med* 89 (1): 1-5, 1978
53. Danahy DT, Burwell DT, Aronow WS, Prakash R, Sustained hemodynamics and antianginal effect of high dose oral ISDN. *Circ.* 55: 381-387, 1977
54. Danahy DT, Aronow WS, Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral ISDN after chronic use. *Circ.* 56: 205-212, 1977
55. Deanfield JE, Kensett M, Shea MT, Horlock P, Wilson R, Silent myocardial ischemia due to mental stress. *Lancet* 3: 1001-1004, 1984
56. Deanfield JE, Shea MT, Wilson R, Landsheere C, Selwyn AP, Direct effect of smoking causes silent ischemia in patients with angina pectoris. *JACC* 5: 506, 1985
57. Deanfield JE, Shea MT, Selwyn AP, Clinical evaluation of transient myocardial ischemia during daily life. *AmJMed* 79: suppl 3A, 18-24, 1985

58. Deanfield JE, Ribeiro P, Oakley K, Krikler S, Selwyn AP, Analysis of ST segment changes in normal subjects: Implications for ambulatory monitoring in angina pectoris. *AmJCard* 54: 1321-1325, 1984
59. Deanfield JE, Shea MT, Ribeiro P, Landsheere C, Wilson R, Horlock P, Transient ST segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *AmJCard* 54: 1195-1200, 1984
60. Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Krikler S, Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* october 1: 753-758, 1983
61. Distanto A, Rovai D, Picano E, Moscarelli E, Morales MA, Palombo C, Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prinzmetal angina: A two-dimensional echocardiographic study. *AmHeartJ* 108, 3 part I, 440-446, 1984
62. Distanto A, Maseri A, Severi S, Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of ISDN: A double-crossover study on a coronary care unit. *AmJCard* 44: 533-539, 1979
63. Down WH, Chasseaud LF, Grundy RK, Biotransformation of ISDN in humans. *J Pharmaceut Sciences* 63: 1147-1149, 1974
64. Droste C, Roskamm H, Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *JACC* 1(3): 940-945, 1983
65. Droste C, Asymptomatische Myokardischämie. *Handbuch der Inneren Medizin Bd IX/3: Koronarerkrankungen, Kap 19: 613-642, Roskamm H, Springer-Verlag, 1984*
66. Ellestad M, Kuan P, Naloxone and asymptomatic ischemia: Failure to induce angina during exercise testing. *AmJCard* 54, 982-984, 1984

67. v.Essen R, Hinsen R, Louis R, Merx W, Silny J, Rau G, Effert S, On-line monitoring of multiple precordial leads in high risk patients with coronary artery disease - A pilot study
EuropHeartJ 5, 203-209, 1984
68. Fearman J, Faccio E, Milei J, Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: Histologic evidence of their relationship. Diabetes 26: 1147-1158, 1977
69. Figueras J, Singh B, Ganz W, Charuzi Y, Swan H, Mechanism of rest and nocturnal angina observations during continuous hemodynamic and electrocardiographic monitoring. Circ. 59 (5): 955-968, 1979
70. Fisch S, On the origin of cardiac pain.
ArchInternMed 140: 754-755, 1980
71. Forth W, Henschler D, Rummel W, Pharmakologie und Toxikologie,
3. Auflage 1980
72. Franciosa JF, Nitrates as an adjuvant therapy in chronic heart failure. Symposium: Vasoaktive Substanzen bei Herzinsuffizienz, der Arbeitsgruppe Vasodilantien, Frankfurt, 3.-5. Juni, 1985
73. Fuchs RM, Achuff SC, Grunwald L, Yin FCP, Griffith LSC, Electrocardiographic localisation of coronary infarction in patients with one-vessel disease. Circ 6: 1168-1176, 1982
74. Fuchs RM, Brinker JA, Guzman PA, Kross DE, Yin FCP, Regional coronary blood flow during relief of pacing-induced angina by nitroglycerin. Implications for mechanism of action. AmJCard 51: 19-23, 1983
75. Fung HL, Parker JO, Prolonged Plasma half-life after oral ISDN in patients with AP. Brit J Clin Pharmacol 15: 746, 1983

76. Fung HL, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ISDN.
AmHeartJ 110: 213-216, 1985
77. Gallino A, Chierchia S, Smith G, Croom M, Morgan M, Marchesi C, Maseri A, Computer system for analysis of ST segment changes on 24 hour Holter monitor tapes: Comparison with other available systems.
JACC 4: 245, 1984
78. Gebhardt VA, Wisenberg G, The role of beta blockade, with and without intrinsic sympathomimetic activity, in preserving compromised left ventricular function in patients with ischemic heart disease.
AmHeartJ 109: 1013-1020, 1985
79. Geft IL, Fishbein MC, Ninomiya K, Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis.
Circulation 66, 1150-1153, 1982
80. Gladigau V, Neurath G, Dunger M, Schnelle K, Johnson K, Plasma levels of ISDN and its main metabolites following oral administration of two sustained release formulations in normal man.
Arzneim Forsch 31: 835-840, 1981
81. Gorlin R, Dynamic vascular factors in the genesis of myocardial ischemia. JACC 1(3): 897-906, 1983
82. Haiat R, Desouter P, Stoltz JP, Angina pectoris without ST-T changes in patients with documented coronary heart disease.
AmHeartJ 5: 883-884, 1983
83. Hill JA, Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR, Randomized double-blind comparison of nifedipine and ISDN in patients with coronary arterial spasm. AmJCard 49: 431-438, 1982
84. Hinkle LE, Meyer J, Stevens M, Carver ST, Tape recordings of the ECG of active man: Limitations and advantages of the Holter-Avionics instruments. Circ. 36: 742, 1967

85. Hisano K, Matsuguchi T, Ootsubo H, Nakagaki O, Tomoike H, Takeshita A, Hyperventilation-induced variant angina with ventricular tachycardia. *AmHeartJ* 106 (2): 423-424, 1984
86. Holter HJ, New method for heart studies. *Science* 134: 1214, 1961
87. Horwitz LD, Herman MV, Gorlin R, Clinical response to nitroglycerin as a diagnostic test of coronary artery disease. *AmJCard* 29: 149-153, 1972
88. Hubner PJB, Jones PRM, Galer IAR, Assessment of dermal glyceryl-trinitrate and ISDN for patients with angina pectoris. *Brit med J* 290: 514-516, 1985
89. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, Baricos WH, Hymen AL, Kadowitz PJ, Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 218: 739-749, 1981
90. Jakubke HD, Jeschkeit H, *Lexikon Biochemie*, 2. Auflage 1980
91. Jansen W, Osterspey A, Metternich M, Weste S, Hombach V, Fuchs M, Fehlende Toleranzentwicklung unter chronischer Behandlung mit täglich 60 mg ISDN oder 60 mg IS-5-MN. *Herz/Kreislauf* 15: 338-353, 1983
92. Johnson S, Mauritson DR, Winniford M, Willerson J, Firth B, Cary J, Continuous electrocardiographic monitoring in patients with unstable AP. Identification of high-risk subgroup with severe coronary disease, variant angina, and/or impaired early prognosis. *AmHeartJ* 1: 1-12, 1982
93. Johnson S, Mauritson DR, Willerson JT, Hillis LD, A controlled trial of Verapamil for Prinzmetal variant angina. *NewEnglJMed* 304: 862, 1981

94. Kaltenbach M, Becker HJ, Nitrate in der Therapie der koronaren Herzkrankheit. DMW 104: 1723-1727, 1979
95. Kaltenbach M, Schneider W, Fortbestehen der antianginösen Wirksamkeit unter chronischer Nitrattherapie trotz Aufhebung hamodynamischer Teileffekte. DMW 111: 383-386, 1986
96. Kennedy HL, M and R Wiens, Historical and future development of Holter ECG Technique, in: Holter Monitoring Technique (intern. symposium 5/83), Herz/Kreislauf 6: 295, 1983
97. Kober G, Martin KL, Bartelt KM, Kaltenbach M, Die koronare Herzerkrankung. Aesculapverlag Verlag 1976
98. Lambert ChR, Imperi GA, Pepine CJ, Low-frequency requirements for recording ischemic ST-segment abnormalities in coronary artery disease. AmJCard 58: 225-229, 1986
99. Leighton R, Fraker T, Silent myocardial ischemia: Concern is justified for the patient with known coronary artery disease. Annals of Internal Med 100 (4): 599-601, 1984
100. Leithold M, Krankenhausarzt 55: 813, 1982
101. Leithold M, Mack H, Nachf., Abt. Pharmakologie, 1980
102. Lichtlen P, Halter J, Gattiker K, The effect of ISDN on coronary blood flow, coronary resistance and left ventricular dynamics under exercise in patients with coronary artery disease. Bas. Res. Card 49: 402, 1974
103. Lindsey HE, Cohn PF, Silent myocardial ischemia during and after exercise testing in patients with coronary artery disease. AmHeartJ 95, 441-447, 1978

104. Lynch P, Dargie H, Krikler S, Krikler D, Objectiv assessment of antianginal treatment: A double-blind comparison of propranolol, nifedipine, and their combination. *BritMedJ* 19 July: 184-187, 1980
105. Mackenzie JE, Parratt JR, Comparative effects of nitroglycerin on venous and smooth muscle in vitro; Relevance to antianginal activity. *BritJPharm* 60: 155-160, 1977
106. Maggini C, Guazzelli M, Mauri S, Relation of transient myocardial ischemia to the sleep pattern in patients with "primary angina". In: Maseri A, Klassen GA, Lesch M: Primary and secondary angina pectoris (Grune & Statton: New York) 157, 1978
107. Margolis J, Kannel W, Feinleib M, Dawber T, McNamara P, Clinical features of unrecognized myocardial infarction, Silent and symptomatic. (The Framingham Study) *AmJCard* 32 (1): 1-7, 1973
108. Markis JE, Gorlin R, Millis RM, Williams RA, Schweitzer P, Ransil BJ, Sustained effect of orally administered ISDN on exercise performance of patients with angina pectoris. *AmJCard* 43: 265-271, 1979
109. Maseri A, Mimmo R, Chierchia S, Marchesi C, Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest* 68: 625, 1975
110. Maseri A, Severei S, De Nes M, L'Abbate A, Chierchia S, Variant angina: Aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. *AmJCard* 42: 1019, 1978
111. Maseri A, Chierchia S, Davies G, Glazier J, Mechanisms of cardiac pain and silent myocardial ischemia. *AmJMed* 79, suppl 3A, 7-11, 1985
112. Matlib MA, Millard RW, Lathrop DA, Baik YH, Sakei K, Studies on the mode of action of ISDN: A physiologic and biochemical approach. *AmHeartJ* 110, 1/2 July 1985

113. McGregor M, The nitrates and myocardial ischemia.
Circ. 66: 689-692, 1982
114. Murrell W, Nitro-glycerin as a remedy for angina pectoris.
Lancet I, 284, 1857
115. Nakajima H, Nosaka K, A comparison of the effects of diltiazem and nitroglycerin on the norepinephrine-induced contractions in the isolated femoral artery and vein. Japan J Pharm 33: 1282-1285, 1983
116. Needleman P, Johnson EM, Mechanism of tolerance development to organic nitrates. J Pharmacol Exp Ther 184: 709-715, 1973
117. Niederer W, Bethge HD, Bachmann K, Hemodynamic and ventricular dynamic investigations of nitrate tolerance. In: Kaltenbach M, Kober G, Nitrates and nitrate tolerance in angina pectoris.
Steinkopff, Darmstadt: 65-73, 1983
118. Ohlmeier H, Mertens H, Möller M, Mannebach H, Gleichmann U, Akut-, und Langzeitwirkung hochdosierter ISDN ret Einmal-Therapie.
Z. Kardiol. 74, Suppl 3, 82, 1985
119. Osterspey A, Toleranzentwicklung unter Langzeittherapie mit Nitraten, in: Nitrat Workshop Rottach-Egern 1985,
(Studienreihe Böhringer Mannheim)
120. Parker JO, Fung HL, Transdermal nitroglycerin in angina pectoris.
AmJCard 54: 471-476, 1984
121. Pipberger HV, Arzbaeher A, Berson S, Briller D, Brody N, Recommendations for standarisation of leads and of specifications for instruments in electrocardiography and vectorcardiography. Report of the committee on electrocardiography, AHA. Circ. 52: 11, 1975

122. Pitt E, Physiology and pathophysiology of the coronary circulation and the role of nitroglycerine.
In: Needleman P, Organic Nitrates, S. 115, Springer-Verlag 1975
123. Pratt C, Francis M, Stone C, Young J, Griffin J, Transtelephonic electrocardiographic monitoring: Reliability in detecting the ischemic ST-segment response during exercise. *AmHeartJ* 10: 967-974, 1984
124. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss T, Wada N, Angina pectoris.
1. A variant form of angina pectoris. *AmJMed* 27: 375, 1959
125. Quyyumi AA, Mockus L, Wright C, Fox K, Morphology of ambulatory ST segment changes in patients with varying severity of coronary artery disease. Investigation of the frequency of nocturnal ischemia and coronary spasm. *BritHeartJ* 53: 186-193, 1985
126. Quyyumi AA, Wright CM, Mockus LJ, Fox KN, How important is a history of chest pain in patients with angina pectoris.
BritHeartJ 54: 22-26, 1985
127. Quyyumi AA, Wright C, Fox K, Ambulatory electrocardiographic ST segment changes in healthy volunteers. *BritHeartJ* 50: 460-464, 1983
128. Rasmussen K, Bagger JP, Vasospastic ischemia induced by hyper-ventilation tests in patients with a negative response to ergometrine.
Acta med Scand 218: 241-244, 1985
129. Reichek N, Priest C, Zimrin D, Chandler T, Sutton J, Antianginal effects of nitroglycerin patches. *AmJCard* 54: 1-7, 1984
130. Reifart N, Reifart F, Kaltenbach M, Bussmann WD, Vergleich der antianginösen Wirksamkeit und Wirkdauer von oral verabreichtem ISDN, IS-2-MN und IS-5-MN. *Med Welt* 32: 524-526, 1981

131. Reiniger G, Blasini R, Brüggmann U, Rudolph W, Toleranzentwicklung hinsichtlich der antischämischen Wirkung von ISDN bei regelmäßiger, mehrfach täglicher Verabreichung. Herz 9: 146-152, 1984
132. Reiniger G, Kraus F, Dirschinger J, Blasini R, Rudolph W, Hochdosierte transdermale Nitroglycerintherapie: Wirkungsverlust innerhalb von 24 Stunden? Herz 10: 157-162, 1985
133. Rennhak U, Riebesel T, Biamino G, A double-blind crossover study on the effectiveness and possible development of tolerance during long-term therapy with IS-5-MN or ISDN sr in coronary artery disease, in: Cohn JN, Rittinghausen R: Mononitrates, Springer-Verlag, 147-153, 1983
134. Ribeiro P, Shea M, Deanfield JE, Oakley CM, Sapsford R, Different mechanisms for the relief of angina after coronary bypass surgery. BritHeartJ 52: 502-509, 1984
135. Rietbrock N, Strein K, Retardierte Nitratformen - heute obsolet? DMW 110: 110-112, 1985
136. Rietbrock N, Knoll J, Merz FG, Menke G, Bioverfügbarkeit von ISDN und IS-5-MN unter steady-state Bedingungen. DMW 110: 1821-1825, 1985
137. Ritchie JL, Sorensen SG, Kennedy JW, Hamilton GW, Radionuclide Angiography: Noninvasive assessment of hemodynamic changes after administration of nitroglycerin. AmJCard 43: 278-284, 1979
138. Robinson DF, Relation of Heart Rate and Systolic Blood Pressure to the Onset of Pain in Angina Pectoris. Circulation 35: 1073-1083, 1967
139. Rudolph W, Blasini R, Reiniger G, Brüggmann U, Tolerance development during ISDN treatment: Can it be circumvented? Z. Kardiol. 72: Suppl: 195-198, 1983

140. Rudolph W, Dacian S, Dirschinger J, Fleck E, Loracher C, Redl A, Änderungen der regionalen Myocarddurchblutung und der links-ventrikularen Wandbewegung nach Nitraten, in: Nitrate, Wirkung auf Herz und Kreislauf. Ed: Rudolph W und Siegenthaler W, U & S, S. 94-104, 1976
141. Schang SJ, Pepine CJ, Transient ST segment depression during daily activity. AmJCard 39: 396-402, 1977
142. Schelling JL, Lasagna L, A study of cross-tolerance to circulatory effects of organic nitrates. Clinic Pharmacol Ther 3: 256-260, 1967
143. Schneider W, Stahl B, Bussmann WD, Kaltenbach M, Long-term effects of high-dose ISDN therapy in patients with coronary heart disease, in: Kaltenbach M, Kober G: Nitrates and Nitrate Tolerance in Angina Pectoris. S. 131-137, Steinkopff-Verlag, 1983
144. Schneider W, Dosis-Wirkungsbeziehungen bei der Behandlung der Angina Pectoris mit ISDN. DMW 107, Nr. 20: 771, 1982
145. Shapiro S, Angina Pectoris. Treatment with ISDN. Angiology 12: 53, 1961
146. Sharma B, Francis G, Hodges M, Asinger R, Demonstration of exercise-induced ischemia without angina in patients who recover from out-of-hospital ventricular fibrillation. AmJCard 47: 445, 1981
147. Shea MT, Deanfield JE, Wilson R, Landsheere C, Selwyn AP, Transient ischemia in angina pectoris: Frequent silent events with everyday activities. AmJCard 56: 34E-38E, 1985
148. Sheperd JT, The heart as a sensory organ. JACC 6: 83B-87B, 1985
149. Sherber DA, Gelb IJ, Treatment of coronary insufficiency with ISDN. Circ. 22: 809, 1960

150. Silber S, Pharmakologische Grundlagen der Behandlung mit organischen Nitraten aus klinischer Sicht, in: Nitrate aktuell 2, 1986
151. Silber S, Kann das Leben von Patienten mit koronarer Herzerkrankung verlängert werden? Deutsches Ärzteblatt 30: 7, 1986
152. Silber S, Mechanismen der antiischämischen Nitratwirkung, in: Nitrate aktuell 2, 1986
153. Silber S, Nitrattoleranz, in: Nitrate aktuell 2, 1986
154. Silber S, Nitrattoleranz Pro und Contra. DMW 28/29: 1124-1132, 1984
155. Silber S, Can the problem of nitrate tolerance be solved? Z. Kardiol 74, Suppl 1: 51-54, 1985
156. Silber S, Diagnostik der Angina Pectoris. Kolloquium 21. Woche Mai 1984
157. Silber S, Kann das Leben von Patienten mit KHE verlängert werden? Deutsches Ärzteblatt 30. Ausgabe: 2084-2090, 1986
158. Silber S, Stellenwert des Belastungs-EKGs. Diagnostik 17, Nr.9, 16-23, 1984
159. Silber S, Wann ist ein Patient mit KHE optimal behandelt? Internist 27: 525-540, 1986
160. Silber S, Aktuelle Gesichtspunkte der Langzeitbehandlung mit oral und transdermal applizierten Nitraten. Innere Med 13, 26-31, 1986
161. Silber S, Vogler A, Die stumme Myokardischämie: Dimensionierung eines Problems. Intensivmedizin 23: 52-63, 1986

162. Silber S, Krause KH, Garner Ch, Theisen K, Jahrmärker H, Anti-ischemic effects of an 80 mg tablet of ISDN in sustained-release form before and after 2 weeks treatment with 80 mg once or twice daily.
Z. Kardiol., 75: 81, 1986
163. Silber S, Vogler A, Theisen K, Problems of anti-ischemic drug therapy in patients with insufficient nitrate-response. JACC 7: 28A, 1986
164. Silber S, Fleck E, Klein V, Rudolph W, Wertigkeit der 201-Thallium-Belastungsszintigraphie im Vergleich zur Belastungselektrokardiographie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokarinfarkt.
Herz 4: 359-369, 1979
165. Silber S, Vogler A, Theisen K, Stellenwert von Belastungs-EKG und Herzszintigraphie zur Diagnostik und prognostischen Beurteilung einer KHE. Bayr. Internist 1986 (im Druck)
166. Sisenwine SF, Ruelius HW, Plasma concentration and urinary excretion of ISDN and its metabolites in the dogs.
J Pharmacol Exp Ther 176:296, 1971
167. Slutsky R, Battler A, Gerber K, Gordon D, Froelicher V, Karliner J, Effect of nitrates on left ventricular size and function during exercise: Comparison of sublingual nitroglycerin and nitroglycerin paste. AmJCard 45: 831-840, 1980
168. Soots GH, Warembourg C, Stankowiak A, Watel A, The place of cardiac denervation in the surgical treatment of Prinzmetals variant angina.
JCardiovascSurgery 24: 150, 1983
169. Somberg JC, Pharmacology of drugs in the treatment of ischemic heart disease. Problems in primary care, 32, Dec 1982
170. Steele PP, Rainwater J, Jensen D, Vogel R, Battock D, ISDN-induced improvement in left ventricular ejection fraction during exercise in coronary arterial disease. Chest 74: 526-530, 1978

171. Strein K, Pharmakologie organischer Nitrate - Klinische Konsequenzen.
in: Grobecker H, Nitrat-Workshop Rottach-Egern 1985
(Studienreihe Böhringer Mannheim)
172. Strohn WD, Rahn R, Cordes HJ, Kurtz W, Kober G, Diameters of
abdominal veins and arteries during nitrate therapy.
Z. Kardiol. 72, Suppl 3: 56-61, 1983
173. Sugishita Y, Koseki S, Matsuda M, Tamura T, Dissociation between
regional myocardial dysfunction and ECG changes during myocardial
ischemia induced by exercise in patients with angina pectoris.
AmHeartJ 106, 1 part I, 1-8, 1983
174. Tauchert M, Jansen W, Metternich M, Osterspey A, Langzeittherapie mit
Nitraten. Herz 9: 153-165, 1984
175. Tauchert M, Nitrate, Nitratdosen und Toleranz.
4.Workshop Kroneberg 1985 (Abstract)
176. Tayler DJ, Vincent R, Artefactual ST-segment abnormalities due to
electrocardiograph design. BritHeartJ 54: 121-128, 1985
177. Thadani U, Hamilton S, Teague S, Brady D, White B, Slow release
IS-5-MN for the treatment of angina pectoris: Plasma concentration -
effect relationship. Circ. 70: Suppl II, 190, 1984
178. Thadani U, Manyari D, Parker JO, Fung HL, Tolerance to the circulatory
effects of oral ISDN. Circ. 61: 526-535, 1980
179. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO, Oral ISDN in the treatment
of AP. Dose-response relationship and duration of action during acute
therapy. Circ. 62: 491-502, 1980
180. Tzivoni D, Benhorin J, Gavish A, Stern S, Holter recording during
treadmill testing in assessing myocardial ischemic changes.
AmJCard 55: 1200-1203, 1985

181. Vogler A, Spiegelsberger F, Silber S, Theisen K, Placebokontrollierte Beurteilung von Wirkungsausmaß, und -dauer einer 120 mg-Kapsel ISDN retard. Z. Kardiol., 75: 81, 1986
182. Waters D, Miller D, Bouchard A, Bosch X, Theroux P, Circadian variation in variant angina. AmJCard 54: 61-64, 1984
183. Zelis R, Pharmakologische Grundlagen der Nitrattherapie, in: Nitrate 84 - Analysen und Perspektiven, Symposionsband S. 5-20, Europ Kongress f. Kardiologie 1984
184. Zelis R, Mason DT, Isosorbide dinitrate. Effect on the the vasodilator response to nitroglycerine. JAMA 234: 166-170, 1975

Lebenslauf

Ich wurde als Sohn des Postamtmannes Franz Spiegelsberger und seiner Ehefrau Therese Spiegelsberger, geb. Saxberger, am 22. September 1956 als zweites von drei Kindern in Traunstein geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Knabenvolksschule in Traunstein.

1967 trat ich in das Chiemgau-Gymnasium Traunstein ein, wo ich 1976 das Abitur ablegte.

Im Juli 1976 trat ich meinen Wehrdienst an. Während meiner zweijährigen Dienstzeit war ich im Sanitätsdienst tätig. Ich beendete meine Dienstzeit im September 1978 im Offiziersdienstgrad.

Im Oktober 1978 begann ich eine Ausbildung als Zahntechniker in Traunstein. Im September 1981 brach ich meine Zahntechnikerlehre nach der zahntechnischen Zwischenprüfung ab, um das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München aufzunehmen.

Anfang 1985 begann ich mit der Dissertation bei Prof. Dr. Karl Theisen in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München. Unter der wissenschaftlichen Betreuung von Herrn PD. Dr. Sigmund Silber führte ich zum einen die klinische Validierung eines neuartigen Langzeit-EKGs für die Messung der ST-Strecke, zum anderen eine klinisch pharmakologische Studie über hochdosierte Nitrattherapie in retardierter Form durch.

Darüberhinaus beteiligte ich mich an der Vorbereitung weiterer von Herrn PD. Dr. Silber verfaßter Arbeiten.

Den praktischen Teil meiner medizinischen Ausbildung absolvierte ich in der Chirurgie München Neuperlach, der orthopädischen Poliklinik der Universität München und der Inneren Abteilung München Neuperlach.

Ende dieses Jahres werde ich mein Studium mit dem 3. Staatsexamen abschließen.

